

Aus der Klinik und Poliklinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten
(Direktor: Prof. Dr. Dr. Martin Herrmann)
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Über den Einfluss hoher Vitamin D-Dosis auf die Kariesentstehung (Tierexperimentelle Studie)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde eines Doktors der Zahnheilkunde
der hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität
Mainz

1962 / 1963
=

vorgelegt von
REZA HEKMAT-NEJAD
= Zahnarzt
aus Isfahan/Iran

Aus der Klinik und Poliklinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten
(Direktor: Prof. Dr. Dr. Martin Herrmann)
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Über den Einfluss hoher Vitamin D-Dosis auf die Kariesentstehung (Tierexperimentelle Studie)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde eines Doktors der Zahnheilkunde
der hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität
Mainz

1962

vorgelegt von
REZA HEKMAT-NEJAD
Zahnarzt
aus Isfahan/Iran

Aus der Klinik und Poliklinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
Lehrstuhl für Zahnärztliche Chirurgie
der Medizinischen Fakultät
der Universität Göttingen

Ober den Einfluss hoher Vitamin D-Dosis auf die Kariesentstehung (Literaturstudie)

Leitung: Prof. Dr. Dr. K. Wagner
Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnheilkunde
an der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen
vorgelegt von
Dr. F. Rozeik
Göttingen
1963



Dekan: Prof. Dr. Dr. K. Wagner
Referent: Priv. Doz. Oberarzt Dr. F. Rozeik
Korreferent: Prof. Dr. Dr. M. Herrmann

Tag der mündlichen Prüfung: 24. Juni 1963

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
I. EINLEITUNG	1
II. LITERARISCHER TEIL	2
A. VITAMIN D	2
1. Allgemeines	2
2. Das UV-Licht	4
3. Bedarf und Wirkungsweise der D-Vitamine	5
4. Toxikologie der D-Vitamine	16
B. ZAHNKARIES	23
1. Geschichtliches	23
2. Wesen der Karies	24
3. Ätiologie	26
4. Spezielle Pathologie und Pathohistologie der Karies	28
a. Karies des Schmelzes	29
b. des Dentins	32
c. des Zementes	33
C. KARIES UND VITAMIN D	34
D. DIE ALBINORATTE IN DER KARIESFORSCHUNG ...	39
1. Die Zahnentwicklung bei der Ratte	40
2. Das Gebiß der Ratte	41
E. VERGLEICH DER KARIES BEI MENSCH UND TIER .	43
III. EXPERIMENTELLER TEIL	46
A. VERSUCHSANORDNUNG	46
B. VERSUCHSVERLAUF	53

	Seite
IV. VERSUCHSERGEBNISSE	55
V. BESPRECHUNG DER VERSUCHSERGEBNISSE	57
VI. ZUSAMMENFASSUNG	61
VII. LITERATURVERZEICHNIS	63

I. EINLEITUNG

Das Problem der Zahnkariesprophylaxe ist das Problem des gesunden Kindes. Auf die große Bedeutung, die der Säuglings- und Kinderzeit für die Gesundheit des Zahnes zukommt, weist besonders HERRMANN ²⁰⁾ hin. Dieser Autor vertritt die Meinung, daß das Schicksal der Milchmolaren und der ersten Molaren von der Gesundheit des Kindes im ersten und zweiten Lebensjahre abhängt. In dieser für das Schicksal des Zahnes so entscheidenden Zeit wird häufig die Mineralisation der harten Zahnschmelze gestört, bedingt durch Darmkrankheiten, Stoffwechselstörungen, aber auch durch die Rachitis, die heute noch sehr oft, wenn auch in milder und daher vielfach nicht erkannter Form, abläuft.

Bei der Kariesgenese spielen auch Ernährungsfaktoren, wie Vitamingehalt der Nahrung, Gehalt an verschiedenen Mineralsalzen, Fluor, Magnesium und anderen Spurenelementen eine Rolle.

Der Einfluß der Vitamine einschließlich Vitamin D auf die Kariesentstehung war schon Gegenstand vieler Untersuchungen; hingegen fand die toxische Wirkung des Vitamin D auf den Zahn nicht die gleiche Beachtung. Im Rahmen meiner Arbeit soll über den Einfluß hoher Vitamin D-Dosis auf die Kariesentstehung berichtet werden.

II. LITERARISCHER TEIL

A. VITAMIN D

1. Allgemeines

Die D-Vitamine werden auch als antirachitische Vitamine bezeichnet. Es sind mehrere D-Vitamine bekannt, die - wie ihre Vorstufen - zur Klasse der Sterine gehören.

Die eigentlichen Vitamine entstehen aus den entsprechenden Provitaminen durch UV-Bestrahlung:

Vitamin D₂ aus Ergosterin

Vitamin D₃ aus 7-Dehydrocholesterin

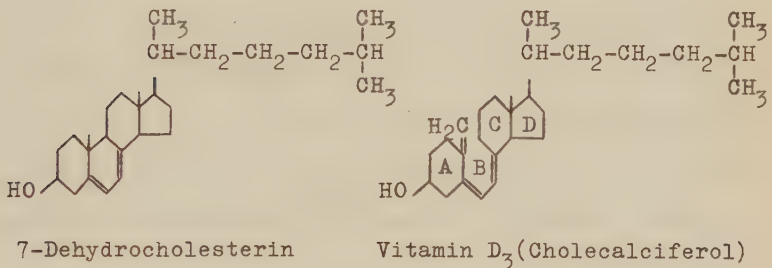
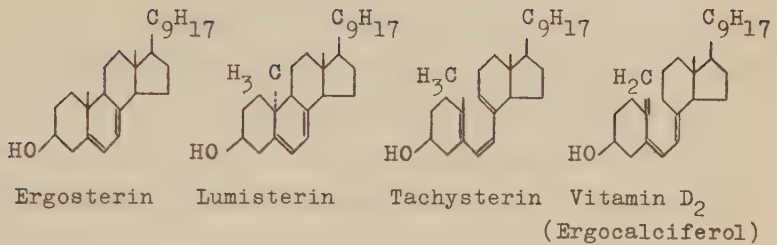
Vitamin D₄ aus 22-Dihydroergosterin

Vitamin D₅ aus 7-Dehydrositosterin LANG 25).

Aktive Substanzen im Sinne von D-Vitaminen ergeben außerdem - ebenfalls durch UV-Bestrahlung - folgende Substanzen: 7-Dehydrocampisterin, epi-7-Dehydrocholesterin, 5,7-Norcholstadien-3 β -ol, Δ 5,7-Androstadien-3,17-diol.

Bei der Umwandlung der Provitamine in die Vitamine handelt es sich um eine komplizierte Reaktion, bei der eine Vielzahl von Substanzen entsteht. Folgende Reaktionskette läuft bei der Bildung von Vitamin D₂ aus Ergosterin ab:

Ergosterin $\longrightarrow$ Lumisterin $\longrightarrow$ Tachysterin $\longrightarrow$ Vitamin D₂.



Die antirachitische Wirkung des Vitamin D wird erst nach Aufspaltung des Ringes B erzielt; aber auch die toxische Wirkung wird erst durch Aufspaltung desselben Ringes ermöglicht. Für die antirachitische Wirkung ist ferner die Anwesenheit einer OH-Gruppe erforderlich, weiterhin, "daß in dem noch 3 Ringe umfassenden Kohlenstoffskelett drei konjugierte Doppelbindungen in einer bestimmten Lage vorhanden sind" ²⁵⁾. Toxisch wirken die Substanzen, die zwei oder drei konjugierte Doppelbindungen enthalten.

Die D-Vitamine sind fettlöslich, empfindlich gegen Licht, jedoch unempfindlich gegen Luftsauerstoff, Hitze und Al-

kalien. Vitamin D_3 ist das eigentliche physiologische D-Vitamin. In reinem Zustand kann man Vitamin D_3 aus Leberölen bestimmter Fische gewinnen - in geringen Mengen auch Vitamin D_2 . Der Vitamin D-Bedarf wird hauptsächlich aus Lebertran und aus folgenden Nahrungsmitteln gedeckt: Butter, Eigelb und Milch.

Im Körper wird das Provitamin D_3 gebildet und in der Haut abgelagert; es ist aber auch in der Leber, den Nieren, Nebennieren und im Gehirn nachweisbar, LANG ²⁵⁾.

Vitamin D_3 ist beim Menschen bei parenteraler Verabreichung etwa 30 %, per os etwa 20 % wirksamer als Vitamin D_2 KUSCHINSKY ²⁴⁾.

2. Das UV.-Licht

Nach Angaben von STEPP, KÜHNAU und SCHRÖDER ⁴⁸⁾ "bleibt es letzten Endes gleichgültig, ob der Vitaminmangel auf das Fehlen des fertigen Vitamin D in der Nahrung zurückzuführen ist oder auf die fehlende Einwirkung strahlender Energie in Form k u r z w e l l i g e n L i c h t e s auf die Haut, die die Aktivierung der Vitaminvorstufe zu besorgen hat".

1 - 1,2 mm dringen die UV-Strahlen der Sonne in die Haut ein, ein Beweis dafür, daß sich die Provitamin-Aktivierung auf oder nahe an der Oberfläche der Haut vollzieht ⁴⁸⁾.

Eine nicht unwesentliche Bedeutung kommt dem Faktor Bestrahlung für den Umfang der Eigensynthese an antirachitischem Vitamin zu und damit auch für die Beimessung des Bedarfes an exogenem Vitamin D. Folgende Beobachtungen von AEBI ¹⁾ seien hierzu angeführt: die Rachitis tritt in den Tropen fast überhaupt nicht auf, also dort, wo die Sonnenbestrahlung sehr intensiv ist und sich nahezu über das ganze Jahr erstreckt; hinzu kommt noch, daß ein sehr großer Teil der Körperoberfläche der direkten Sonnenbestrahlung ausgesetzt ist. In den nördlichen Breitengraden pflegt die Rachitis vor allem in den Wintermonaten (sonnenarm) aufzutreten.

3. Bedarf und Wirkungsweise der D-Vitamine

Die tägliche Zufuhr von Vitamin D wird für den Erwachsenen mit 0,01 Milligramm angegeben, ¹⁾; diese Zahl darf jedoch nur als grobe Schätzung angesehen werden. Die Geringfügigkeit dieser Menge zeigt die große biologische Aktivität der D-Vitamine.

"Nachdem die konventionelle Größe der Internationalen Einheit 1949 von der W o r l d H e a l t h O r g a n i s a t i o n neu festgelegt worden ist und zwar zu 0,025 µg Reinsubstanz von Vitamin D₃, wäre somit der tägliche Bedarf auf 400 I. E. zu veranschlagen, ¹⁾.

Normalerweise schwankt der Vitamin D-Spiegel des Blutes zwischen 66 und 165 I. E. °/oo (STEPP, KÜHNAU und SCHRÖ-

DER ⁴⁸⁾); nach Verabfolgung sehr hoher Dosen kann er Werte bis zu 12000 I. E. ^{0/00} (WARKANY und MARBON ⁵¹⁾) erreichen. Nach Verabreichung sehr großer Vitamin D-Mengen erfolgt teilweise Ausscheidung im Kot, teilweise Deponierung im Organismus.

Der Vitamin D-Bedarf des Organismus ist genau denselben Gesetzen wie der Ca-Bedarf unterworfen, "d. h. der relative Bedarf ist umso größer je jünger das Individuum ist und je schneller es wächst, während der absolute Bedarf bei Säugling, Kind und Erwachsenen etwa gleich groß ist" EGER ¹⁰⁾. Im allgemeinen wird dieser Bedarf, wie schon erwähnt, mit 400 I. E./die angegeben, ist aber hauptsächlich davon abhängig, wie die Verabreichung von Vitamin D erfolgt. Üblicherweise wird dem Körper Vitamin D und Provitamin durch die Nahrung zugeführt, wobei das unwirksame Provitamin unter Mitwirkung von Ultraviolettstrahlen durch Photosynthese in aktives Vitamin umgewandelt wird. Der im Verhältnis zur Zufuhr und Körpergewicht erstaunlich hohe Bedarf an Ca und Vitamin D des Neugeborenen und Säuglings veranschaulicht, warum bei der modernen Normalernährung eine Mangelrachitis fast ausschließlich im Säuglingsalter anzutreffen ist und warum nur in diesem Alter eine prophylaktische Vitamin D-Gabe vonnöten ist (EGER ¹⁰⁾).

Wesentlichster Umweltfaktor ist die Dauer und Intensität der Sonnenbestrahlung, welche ihrerseits vom Klima, der

Jahreszeit, der beruflichen und außerberuflichen Tätigkeit abhängt. Beim Menschen ist die Kostform dann von minderer Bedeutung, wenn Ca- und P-Angebot aufeinander abgestimmt sind. Daher sollen die phosphatreichen Nahrungsmittel, wie Brot, Fleisch und Gemüse in genügendem Ausmaß durch die Hauptlieferanten an Ca, wie Milch und Käse ergänzt werden. Derjenige der endogenen Faktoren, welcher den Bedarf entscheidend mitbestimmt, ist die jeweilige Grösse und Intensität des Ca- und Phosphatumsatzes. Jede physiologische und pathologische Steigerung desselben führt zu einer Erhöhung des Bedarfes an Vitamin D. Beim gesunden Erwachsenen ist der tägliche Bedarf sehr wahrscheinlich beträchtlich kleiner als der eingangs erwähnte Mittelwert von 400 I. E. Liegen günstige Umweltsbedingungen vor, so kann er sogar auf unmeßbar kleine Mengen absinken. Andererseits ist die Wahrscheinlichkeit groß, daß im Kindesalter, bei Schwangerschaft und Lactation die Versorgungslage wegen des stark erhöhten Bedarfes von 400 - 1000 I. E. eine sehr knappe oder gar ungenügende sein kann. Soll Skelett und Knochen des Kindes mit Sicherheit vor den Folgen eines latenten oder manifesten Mangelzustandes geschützt werden, dann muß die normale Durchschnittskost durch zusätzliche Vitamin D-Gaben in geeigneter Weise ergänzt werden ¹⁰⁾.

Bemerkenswert erscheinen die von KANTOROWICZ ²³⁾ gemachten Ausführungen, daß der Vitamin D-Verbrauch bei allen Krankheiten erhöht ist; jedes Kind in gemäßigten Breitengraden

soll sogar in gesundem Zustand hypovitaminotisch sein. Er empfiehlt daher die zusätzliche Verabreichung von Vitamin D an jedes Kind bis über das zweite Lebensjahr.

Der im allgemeinen mit 400 - 800 I. E. pro Tag als genügend angegebene Vitamin D-Zuschuß während der Schwangerschaft ist davon abhängig, ob Phosphor und Calcium in ausreichender Menge zur Verfügung stehen ³³⁾. HINGLAIS ²¹⁾ hält 800 - 1000 I. E. bei gleichzeitiger Verabreichung von Tricalciumphosphat für besser und 4000 - 6000 I. E. wenn nur Calciumcarbonat angeordnet wird. Während das Food and Nutrition Board 400 - 800 I. E. pro Tag für die Gravidität und Lactation als zufriedenstellend angibt, gehen andere Autoren darüber hinaus. So werden z. B. die Dosen mit 10000 I. E./die während den ersten 6 und 20000 I. E. in den letzten 3 Schwangerschaftsmonaten angegeben ³³⁾.

"Gewarnt wird ganz allgemein vor übermäßiger Vitamin D-Zufuhr in der Schwangerschaft, und zwar über 10000 I. E./kg Körpergewicht täglich, damit es nicht zu den schweren Hypervitaminosen kommt, wie sie gelegentlich schon bei Graviden beobachtet wurden. Man findet in solchen Fällen Störungen des Stoffwechsels und der Nierenfunktionen" ³³⁾.

Die Darmschleimhaut, das Skelett und die Nieren sind die Organsysteme, die sich durch eine große Phosphataseaktivität hervortun, sie sind gleichzeitig der Angriffspunkt des Vitamin D im Calcium- und Phosphathaushalt. Die Ergeb-

nisse von drei verschiedenen Versuchen vermitteln uns Kenntnisse darüber: "1. das Studium von Ausfallserscheinungen, 2. Belastungsversuche mit Ca und Phosphat sowie 3. Isotopenstudien mit ^{45}Ca und ^{32}P bei verschiedener Stoffwechsellage" ZETTERSTRÖM und LJUNGREN 54).

Die Regulierung der Ca-Resorption in der Darmwand kann als erste Kontrollfunktion des Vitamin D erachtet werden 54). Bei der Rachitis ist die Ca-Resorption sehr ungünstig oder gar gänzlich aufgehoben, wie die Versuche von NICOLAYSEN 34) am Hund und die Untersuchungen von GREENBERG 15) mit ^{45}Ca bewiesen. Von AEBI 1) wird ausgeführt, daß eine Abweichung des Ca/P - Quotienten der Nahrung vom Optimum, das bei etwa 1,5 - 2 liegt, die Anfälligkeit gegenüber Rachitis erhöht. Aus Bilanzversuchen an Säuglingen kann geschlossen werden, daß die durchschnittliche Ca-Resorptionsrate bei einer täglichen Vitamin D-Zufuhr von 400 I. E. etwa 40 - 60 % beträgt; bei Verabfolgung von nur 100 I. E. vermindert sich diese auf etwa 25 - 30 %, bei Rachitis sinkt sie auf etwa 20 % und darunter ab 1).

Der zweite Angriffspunkt des Vitamin D besteht in der Wirkung auf das Skelett. Hier wird das zwischen Knochenbildung und Einschmelzung bestehende Gleichgewicht reguliert. Beim wachsenden Organismus, der an Rachitis leidet, nimmt dieses Wechselspiel recht dramatische Formen an: einerseits versucht der Knochen das Wachstum fortzusetzen,

andererseits kommt es zur Mobilisierung der im Skelett vorhandenen Kalkreserve, um das bestehende Defizit zu decken.

Als von einem weiteren Angriffspunkt des Vitamin D berichtet LANG ²⁵⁾ übereinen deutlichen Einfluß dieses Vitamins auf die Phosphatausscheidung durch die Niere. Fehlen von Vitamin D bewirkt eine Vermehrung der Phosphatausscheidung infolge einer verminderten Rückresorption in den Tubuli; hierauf beruht die Hypophosphatämie, die meist ein Frühsymptom der Rachitis ist. Vitamin D-Verabreichungen haben die umgekehrte Folge, nämlich Verminderung der Phosphatausscheidung und Vergrößerung der Rückresorption.

Die vorteilhafte Wirkung des Vitamin D auf die Phosphatbilanz ist eine indirekte, die Hemmung der Nebenschilddrüsenfunktion ist der Primäreffekt. Diese Hemmung der Nebenschilddrüsenfunktion ist als Gegenregulation infolge der drohenden Steigerung des Blutcalciumspiegels aufzufassen, die durch die Verbesserung der Calciumresorption sonst entstehen würde. Bei nebenschilddrüsenlosen Tieren vergrößert Vitamin D die Phosphatausscheidung durch die Niere.

Zusammenfassend kann nach ZETTERSTRÖM und LJUNGREN ⁵⁴⁾ gesagt werden, daß die Hauptwirkung des Vitamin D darin bestehe, daß es die alkalische Phosphatase fördere. Sie sehen das Wesen der Rachitis in einer Hemmung der alkalischen Phosphatase in der Darmwand, im Knochen und in der Niere, was eine Hemmung der Phosphatresorption, eine Erhöhung der

Phosphatausscheidung durch die Niere und eine Verminderung des Phosphateinbaus in den Knochen zur Folge haben soll.

Im folgenden soll kurz über die lebenswichtige Bedeutung der Nebenschilddrüse und deren Erkrankung, die schwere Störungen im Kalkstoffwechsel, am Skelett und der Niere hervorruft sowie über die Vitamin D-Mangelrachitis und deren Wirkungen auf den Ca- und P-Haushalt referiert werden. Es ist bekannt, daß der Abfall des Ca-Spiegels im Blut und eine manchmal tödlich verlaufende Tetanie die Folge des Verlustes der Epithelkörperchen ist. Die Bemühungen des Organismus zielen deshalb darauf ab, den Ca-Stoffwechsel im Serum auf gleichbleibender Höhe zu halten. Für die elektrische Impulsübertragung, für die Permeabilität der Gefäßwände, für die Blutregulierung und den Säure-Basen-Haushalt ist die Einordnung des Ca-Spiegels wesentlich (EGGER¹⁰). Die Hauptrollen bei diesem Geschehen spielen die Nebenschilddrüsen, deren Funktion darin besteht, den Ca-Spiegel im Blut auf 10 mg % aufrecht zu erhalten.

Ohne Zweifel sind hierbei die Beziehungen zum Skelett von großer Wichtigkeit; aber auch der Einfluß auf die Ausscheidungsfunktion der Niere für Ca und P sind von großer Tragweite. Der Ca-Bedarf des Organismus wird aus der Nahrung und notfalls aus dem Skelett gedeckt; umgekehrt wird bei Überangebot von Ca dieses vorübergehend im Skelett gespeichert, damit die Niere bei ihrer Ausscheidungsfunktion speziell für Ca nicht überfordert wird und sie vor einer Schäd-

digung behütet bleibt ¹⁰⁾. Wird der normale Blut-Ca-Spiegel überschritten, dann wird Ca in stark erhöhtem Maße mit dem Primärharn abfiltriert und dem tubulären Apparat zur Rückresorption dargeboten, der diese Darbietung bewältigen muß und die Regulierung nur zu einem geringen Grade durch erhöhte Ausscheidung von Ca vornehmen kann. Das Skelett hat also nicht nur eine "statische Funktion" ¹⁰⁾, sondern ist ein lebensnotwendiges Stoffwechselorgan im Mineralstoffwechsel; unter Mitwirkung von Parathormon besitzt das Skelett die Befähigung Ca abzugeben resp. aufzunehmen; als Depotorgan in Beziehung mit den Epithelkörperchen vermag es eine Pufferfunktion für den Ca-Strom im Serum zu erfüllen.

Die Verhaltensweise des Ca im Serum ist eng an die des Phosphats gekoppelt, jedoch ist der Phosphatspiegel üblicherweise erheblicheren Schwankungen ausgesetzt. Die gegenseitige Abhängigkeit ist dadurch gekennzeichnet, daß der Anstieg des Ca einen Abfall des Phosphats zur Folge hat und vice versa. Es wird angenommen, daß "der Ca-Spiegel im Blut der wesentliche stimulierende Reiz für die Funktion der Epithelkörperchen ist" (EGER ¹⁰⁾). Ferner kann angenommen werden, daß das Parathormon die Funktion der Niere bezüglich der Ca- und Phosphatausscheidung beeinflusst.

Nach Ausführungen von NICOLAYSEN und EEG-LARSEN ³⁶⁾ ist es allgemein klar, daß Rachitis eine Folge von Vitamin D-Mangel ist. NICOLAYSEN und EEG-LARSEN ³⁶⁾ sind der Mei-

nung, daß sowohl der Morphologe als auch der Physiologe mit ihnen übereinstimmen sollten, daß Rachitis und Vitamin D-Mangelsyndrom dasselbe ist und daß dieser Ausdruck darauf abzielt, die primären und die sekundären Wirkungen des Vitamin D einzuschließen. Die Hauptschwierigkeit - im Hinblick auf die Rachitis oder das Vitamin D-Mangelsyndrom - scheint darin bestanden zu haben, daß die primären und die sekundären Wirkungen nicht voneinander unterschieden worden sind.

Die "primären" Wirkungen sind: ³⁶⁾

- 1) die Wirkung auf die Resorption des Ca,
- 2) der Einfluß auf die Matrix des Knochens und
- 3) die Wirkung auf die Zitronensäure in den Knochen.

Unter den Beispielen für "sekundäre" Wirkungen mögen erwähnt sein:

- 1) eine verbesserte Resorption von Phosphat, die sekundär zu der Wirkung des Vitamins auf die Resorption von Ca kommt,
- 2) erhöhte Sauerstoffaufnahme, welche sekundär zu der erhöhten Beweglichkeit ist und
- 3) erhöhte P-Ester in den roten Blutzellen als Resultat einer erhöhten Phosphat-Resorption.

Der Ausdruck "primär", wie er hier gebraucht wird, soll anzeigen, daß das beobachtete Resultat (im Lichte des heutigen Stande unseres Wissens, NICOLAYSEN und EEG-LARSEN ³⁶⁾)

eine direkte Konsequenz der Vitamin D-Gabe an ein mangel-leidendes Tier ist. Die verbesserte Resorption von Ca ist vielleicht das typischste Beispiel, gerade so wie die Wirkung via Ca auf die Phosphat-Resorption das instruktivste Beispiel für eine sekundäre Wirkung ist.

Es ist indessen nicht bekannt, wie das Vitamin D die Passage des Ca durch die muköse Membran des Darmes antreibt. Es kann (möglicherweise) eine direkte Wirkung auf die Zellen in diesem Bereich sein, aber es kann ebenso gut die Wirkung auf dem Wege über ein anderes Gewebe oder Organ stimuliert werden, z. B. auf dem Wege über knochenbildende Zellen (Osteoblasten) ³⁶⁾.

Bevor näher auf die eigentliche Vitamin D-Toxizität eingegangen werden soll, sei noch folgendes erwähnt: Das vorherrschende Charakteristikum des hypervitaminotischen Stadiums ist die Auflösung der bereits geformten Knochen. Der Aschegehalt ist reduziert und das Blut-Ca und -P ist erhöht ³⁶⁾. Wenn den rachitischen Ratten toxische Vitamin D-Dosen gegeben werden, werden die hypertrophischen Knorpel dick calcifiziert in Parallele mit der Auflösung der bereits geformten Knochen. Wenn man die Mineralanhäufung im Knochen mit Hilfe von ⁴⁵Ca und toxischen Vitamin D-Dosen studiert, sollte man diese Tatsache nicht unberücksichtigt lassen. Menschen und Tiere können sich von toxischen Dosen gut erholen, wenn aber die Dosis überaus toxisch ist, erfolgt der Tod sofort (NICOLAYSEN ³⁵⁾).

GULDAGER ¹⁶⁾ untersuchte die histologischen Veränderungen des Gewebes, die nach einer hohen Überdosierung auftreten. Der Autor konnte nachweisen, daß Gewebsschäden niemals vor Ausfällung von Ca-Salzen auftreten. Das Vitamin wirkt toxisch, weil es das Blut mit Mineralien überlädt und die Nieren nicht mit der korrespondierenden Ausscheidung nachkommen können. Die Menge des resorbierten Ca, der Grad der Knochenauflösung und die Nierenausscheidung sind entscheidend für den Ernst der Symptome, die Zeit ihres Auftretens und die Zeit des Überlebens. Bei Experimenten, die ausgeführt werden, um die Wirkungsweise des Vitamin D zu beleuchten, ist es wichtig, zwischen physiologischen und pharmakodynamischen Vitamin D-Dosen zu unterscheiden, ³⁶⁾. Im Darm löst eine große Dosis nur eine Erhöhung des physiologischen Effektes aus. In den Knochen aber ist das Kalkfängermilieu (Netz) der pharmakodynamischen Wirkung das Gegenteil der physiologischen ausgesetzt.

GULDAGER ¹⁶⁾ untersuchte die Toxizität des Vitamin D in einer Großzahl von Rattenexperimenten mit einem Futter, dessen Ca- und P-Gehalt optimal war und fand die Grenzwertdosis bei wachsenden Ratten zwischen 300 und 700 I. U. (I. U. = International Unit = I. E.) täglich; wenn 700 I. E. gegeben wurden, fand man ohne Ausnahme Ca-Salz-Ausfällung in den Nieren.

4. Toxikologie der D-Vitamine

Um näher auf die D-Hypervitaminose eingehen zu können, sollen die wichtigsten toxikologischen Aspekte der Substanzen Vitamin D₂ oder Ergocalciferol und Vitamin D₃ oder Cholecalciferol beschrieben werden.

Obwohl für grundlegende Wirkungsunterschiede zwischen Vitamin D₂ und Vitamin D₃ noch keine Beweise zur Verfügung stehen, darf nicht übersehen werden, daß sich allmählich eine Umstellung unserer Therapie auf Vitamin D₃ vollzieht, das wirkungsmäßig -mindestens quantitativ - dem Vitamin D₂ überlegen zu sein scheint. Im Unterschied zu allen anderen Vitaminen ist für die D-Vitamine die Gefahr von "unkontrollierbaren Summationen und eventuell Toxizitätserhöhungen von an sich nicht hohen Dosen" vorhanden (SCHÖNHOLZER⁵⁰⁾).

Es liegen umfangreiche qualitative Untersuchungen am Tier vor. Diese wurden fast ausschließlich mit sehr hohen Dosen durchgeführt und führten im wesentlichen zu denselben Ergebnissen: Anorexie, Entwicklungsstörungen, Gewichtsverlust, Hyperkalzämie und Organverkalkungen. Die erste Reaktion bei der Ratte - als dem am meisten verwendeten Versuchstier - auf eine sehr hohe Vitamin D-Zufuhr ist das Ansteigen des Blutphosphors. 24 bis 48 Stunden danach folgt die Hyperkalzämie.

FANCONI¹²⁾ und SCHETTLER⁴⁹⁾ weisen auf eine frühzeitige Beeinflussung der Nieren in den Glomeruli und den Tubuli

hin. SCHÖNHOLZER ⁵⁰⁾ vertritt die Ansicht, daß es sich bei dem Begriff Toxizität um einen umfassenderen handelt als bei dem der Calcinosewirkung, die Organverkalkungen hervorruft. Es bedarf nunmehr der Klärung, ob die Organverkalkungen ein Resultat der Mineralstoffwechselstörung sind, oder aber, ob sie auf der Grundlage einer frühzeitigen Gewebsschädigung sekundär durch die Hypercalcämie und graduell dieser entsprechend erzeugt werden. SCHÖNHOLZER ⁵⁰⁾ versuchte auf der Basis experimenteller Untersuchungen darzulegen, daß physikalisch-chemische Veränderungen der Eiweißstruktur der Kaninchenaorta nicht nur als Folge skleroseerzeugender Eingriffe, wie bei experimenteller Hypertonie, Cholesterinfütterung oder Adrenalinwirkung aufzufassen sind, sondern auch als Folge der Vitamin D-Vergiftung, und zwar bevor histologische Erscheinungen oder mikroskopisch feststellbare Kalkablagerungen nachgewiesen werden können.

Für die Beurteilung der Vitamin D-Intoxikation wurde auch der Blutcalciumspiegel herangezogen. Erschwerend für die Beurteilung ist die Tatsache, daß die Toxizität der D-Vitamine wesentlich von der verabreichten Nahrung abhängt; vor allem vom Verhältnis Ca zu P in dieser Nahrung. Autoren wie MORGAN, SHIMOTORI und HENDRICKS ³²⁾ wiesen schon 1940 darauf hin, daß die Verabreichung von sonst toxischen Vitamin D-Dosen bei calciumarmer Fütterung nicht schädlich sind. Versuche von HANSSLER ¹⁸⁾ veranschaulichten, daß ein

Milligramm Vitamin D₂ pro Tag - bei sonst normaler Fütterung - an Ratten verabreicht, schwerste Organverkalkungen hervorruft und im Laufe einer Woche zum Exitus führt. Die doppelte Dosis wurde von den Tieren bei Kalkarmer Ernährung über diese Zeit vertragen, nur leichte Nebenerscheinungen waren die Folge.

HOLTZ und Mitarb. ²²⁾ definierten den Giftgrenzwert, der auch heute noch die beste Charakterisierung für die Toxizität ist. (Giftgrenzwert: diejenige kleinste Tagesmenge pro Tier, die an wenigstens 4 ausgewachsenen Mäusen, deren Gewicht 16 g betragen soll, in 12 Tagen 10 mal verabfolgt, deren Tod, oder aber einen Gewichtsverlust von mindestens 2,5 g verursachen soll; die überwiegende Zahl der mit hohen Dosen behandelten Tiere sollen Nierenverkalkungen haben). Für Vitamin D₂ wird der Giftgrenzwert an der Maus von McCHESNEY ²⁸⁾ bei 50, für Vitamin D₃ bei 80 und für Dihydrotachysterin (AT 10) bei 6 angegeben. Vitamin D₃ war hingegen bei der Ratte um 55 %, AT 10 um 260 % toxischer als Vitamin D₂. Da die Ratte unempfindlicher ist, liegt der Giftgrenzwert etwas höher.

Hinzuweisen ist noch auf die Verabreichungsform; wesentliche Differenzen können zwischen öligen und wässrigen Lösungen bestehen, die sich auf die verschieden schnelle Resorption zurückführen lassen. Erwähnenswert wäre vielleicht noch die Tatsache, daß auch beim Tier eine mehrfach verabreichte kleinere Dosis toxischer wirkt, als die gleiche Ge-

samtmenge in einer Dosis. In Bezug auf die Menschen kann gesagt werden, daß fast alle Überdosierungen direkt oder indirekt iatrogen sind. Irrtümer sind fast ausgeschlossen, wurden in der Literatur jedoch schon beschrieben. RUZICZKA⁴⁴⁾ berichtet über das von ihm in Österreich bearbeitete Unglück, das aus einer irrtümlich, löffelweisen Darreichung eines Vitamin D-Hochkonzentrates anstatt von Lebertran resultiert. Intoxikationen deren Grundlage eine überdosierte Stoßprophylaxe oder -therapie bilden, sind ebenso häufig, wie Vergiftungen, die auf chronische Einwirkung an sich kleiner Dosen zurückzuführen sind. Das sehr interessante Thema der chronischen Überbelastung mit Ca und der individuellen Empfindlichkeit gegenüber Vitamin D ist in diesem Zusammenhang erwähnenswert.

Die Symptome der Vitamin D-Intoxikation sind im großen und ganzen beim Säugling und Erwachsenen gleich. Nahrungsaufnahmeverweigerung, Auftreten von Durst und Polyurie sind die ersten typischen Zeichen. In den darauffolgenden Tagen tritt Gewichtsstillstand oder gar -rückgang ein, sowie Erbrechen und Exsiccose, selten sind die Stühle hart. Die Möglichkeit, daß unklare cerebrale Erscheinungen, Somnolenz, Krämpfe und Fieber auftreten ist gegeben. Ebenso kann der Blutdruck erhöht sein. Festgestellt werden können im Harn Eiweiß, Zylinder und Leukozyten, während das Röntgenbild verdichtete provisorische Verkalkungszonen, eventuell Osteoporose der Metaphysen aufzeigt. Eine Erhöhung des

Reststickstoffes und Harnsäure im Blut kann festgestellt werden. Typisch ist nach Ablauf einer geraumen Zeit eine Hypercalcämie. Davor tritt eine Hyperphosphatämie ein.

Es wurde schon an anderer Stelle darauf hingewiesen, daß verschieden hohe Vitamin D-Dosen am Menschen auch verschieden wirken. Die Ca- und P-Resorption aus dem Darm ist bei hohen Dosen besonders erhöht. Auch die Ausscheidung aus den Nieren. Reicht diese nicht aus, so ist eine Hypercalcämie und Hyperphosphatämie die Folge davon.

Auf die Bedeutung der Verschiebung zwischen den einzelnen Ca-Fraktionen im Plasma wird hingewiesen. Der Wirkungsanteil des Vitamin D ist bei hohen Dosen wesentlich und nach SCHÖNHOLZER ⁵⁰⁾ als Kalzinossefaktor oder Kalzinoswirkung zu bezeichnen. Die Folge ist eine Hypercalcämie, während im Knochen der Abbau immer rascher erfolgt. Ferner sind hochgradige Kalkablagerungen in anderen Organen, vor allem in Geweben mit erhöhter Alkaleszenz, zu verzeichnen; die Grundlage hierzu wird die geschädigte Eiweißstruktur bilden.

Nach STEPP, KÜHNAU und SCHRÖDER ⁴⁸⁾ ist die Ursache der Schädigung durch hohe Vitamin D-Dosen grundsätzlich auf eine übermäßige Mobilisierung und Umwandlung des organischen Phosphors in seine anorganische Form in den Geweben und in den Knochen, zurückzuführen. Sekundär vermag diese Stoffwechselstörung eine metastatische Calcifizierung hervorzu-

rufen, vorausgesetzt, daß ausreichend Ca vorhanden ist, um mit dem freigesetzten P eine Verbindugn einzugehen. Bei den Omnivoren äußert sich eine Vitamin D-Überdosierung als auffallend starke Hypercalcämie, bei den Herbivoren dagegen als Hyperphosphatämie. Die Möglichkeit eines normalen Blut-Ca-Spiegels trotz Vergiftung darf jedoch nicht übersehen werden; die Bestimmung dieses Elementes ist daher nicht zuverlässig. Die Vorzeichen einer Vergiftung sind zunächst allgemeines Wohlbefinden und guter Appetit, schnell gefolgt von einer Appetitlosigkeit. Ein Gewichtsverlust, der größer ist als der Anorexie entspricht, ist ein weiteres Charakteristikum. Darmstörungen mit Übelkeit, Erbrechen und Durchfall treten zu diesem Zeitpunkt ebenfalls auf. Oftmals werden frühzeitig typische Kopfschmerzen mit einer Spannung über dem Hinterhaupt von Patienten angegeben. Als Frühsymptome einer Vitamin D-Intoxikation wären noch allgemeine Erscheinungen anzugeben: Müdigkeit, Schwäche, Depression, Gliederschmerzen und eine Empfindlichkeit der Zähne. Struppiges Fell kann bei Tieren ein Zeichen einer Vitamin D-Intoxikation sein. Die Giftigkeit des Vitamin D wird durch eine Störung der Nierenfunktion, Herzgefäßerkrankungen, Magen-darmstörungen und Verstopfung gesteigert werden.

Eine D-Hypervitaminose kann auch durch eine Störung des Lipoidstoffwechsels zum Ausdruck kommen, die zu einer Hypercholesterinämie, zu Lipoideinlagerung in die Leber, in die Arterienwand, in die innersekretorischen Drüsen und zu einer Abmagerung führt 48).

Der therapeutische Index beim kristalisierten Vitamin D₂ wird mit 1 : 3000 angegeben, beim Tierversuch liegt die toxische Dosis bei etwa dem "Tausendfachen der kurativen"⁴⁸⁾. Jedenfalls konnte das Vierzigfache und Mehrhundertfache der therapeutischen Dosis wochenlang ohne Störung verabreicht werden. Annähernd das Zweihundertfache der Normaldosis beträgt die ungefähre Grenzdosis, bei der nach längerer täglicher Verabfolgung Vergiftungserscheinungen auftreten. Zu berücksichtigen ist jedoch ein Unterschied in der individuellen Verträglichkeit gegenüber dem Vitamin D. FREYBERG¹³⁾ weist darauf hin, daß im Gegensatz zu den üblichen Erfahrungen, nach denen 200000 bis 400000 I. E./die vertragen werden, in einzelnen Fällen bereits nach 25000 I. E. eines reinen Vitamin D₂-Präparates toxische Symptome aufgetreten sind.

Für die meisten Vitamine konnte eine Beziehung zu den Hormonen gefunden werden, auch für die D-Vitamine. Da die Parathyreoidea an der Regulierung des Ca-Stoffwechsels maßgeblich beteiligt ist, lag von vornherein ein Zusammenhang nahe. Es konnte auch in der Tat bei Vitamin D-Mangel eine Gewichts- und Größenzunahme der Nebenschilddrüse nachgewiesen werden, während bei reichlichem Vitamin D-Angebot eine Verkleinerung dieses Organs zu verzeichnen war.

B. ZAHNKARIES

1. Geschichtliches

Das Problem der Karies kannte bis heute nicht gelöst werden, obgleich zahlreiche Kenntnisse durch die Forschung gewonnen werden konnten. Eine noch größere Bedeutung kommt diesem Problem in neuerer Zeit zu, da die Kariesfrequenz einen dauernden Anstieg - Hand in Hand mit der immer weiter um sich greifenden Zivilisation - erfährt. Nahezu 90 % der Gesamtbevölkerung der Erde sind von Karies befallen, sie ist somit die am häufigsten in Erscheinung tretende Erkrankung (ROZEIK⁴¹⁾). Die geschichtliche Rückschau veranschaulicht, daß die Zahnerkrankung, die vermutlich ihren Ursprung im kariösen Prozeß hat, schon im Altertum eine Belastung für die Menschen war. Diese Tatsache kann durch ägyptische Gräberfunde, die etwa 5000 Jahre alt sind und durch ägyptische Papyrus (1850 v. Chr.) belegt werden. Bereits 450 v. Chr. gab es in Ägypten Zahnärzte, wie aus einem Reisebericht von Herodot zu schließen ist⁴¹⁾.

Auch LEVIN²⁶⁾ fand in alten Schriften Aufzeichnungen über Mittel gegen Zahnschmerzen aus Pflanzen und Mineralien. Man geht sogar soweit, den alten Ägyptern die Fähigkeit der Konservierung des Zahnes mit Gold zuzuschreiben, Die Babylonier glaubten, daß Zahnkaries "durch einen im Zahn fressenden Wurm entsteht. Die Chinesen teilten diese Ansicht auch"⁴¹⁾.

Der Anstieg der Karies war schon vor Jahrtausenden verbunden mit einem höheren Kulturstand und der Verfeinerung der Ernährungsweise sowie mit dem Abwenden von der Bodenständigkeit. Andererseits war das Ausmaß der Karies gering, wenn die Ernährungs- und Lebensweise natürlich blieb, und zwar sowohl im Hinblick auf die Zubereitung als auch auf die Zusammensetzung der Nahrung ³⁸⁾.

Untersuchungen über die Mannigfaltigkeit der Karies in vorgeschichtlichen Zeiträumen Schlesiens führten zu dem Ergebnis, daß erst in neuester Zeit, und zwar im 17. Jh. (gleichzeitig mit der Verstädterung, Zivilisation usw.) ihr Anstieg zu der unermesslichen Ausbreitung zu verzeichnen ist ¹⁹⁾. ROZEIK ⁴²⁾ führt in neuerer Zeit aus, daß inzwischen schon 98 % der zivilisierten Menschheit von Karies befallen sind. Uneingeschränkt, trotz aller Angriffe, besitzt nach Ansicht der allermeisten namhaften Autoren auch heute noch die Lehre MILLER's aus dem Jahre 1892 Gültigkeit; nach dieser Lehre wird

2. das Wesen der Karies

als ein chemisch-parasitärer Prozeß der Zahnhartsubstanz definiert, der von der Zahnoberfläche seinen Ausgang nimmt. Nach MILLER sind also für die Entstehung von Karies notwendig:

- 1) "Kohlenhydrate von denen ein Bruchteil eines Grammes zur

Speisung einer Retentionsstelle ausreichend ist und
2) aus Kohlenhydraten säure-bildende Mikroben, die sich in
jeder Mundhöhle in stets ausreichender Menge finden,"
(KANTOROWICZ ²³⁾).

Diese Faktoren des MILLER'schen Syndroms gehören allerdings
den exogenen Faktoren bei der Kariesgenese an, sie sind zur
Entstehung der Karies notwendig, aber sie geben doch nicht
ausreichend Erklärung, z. B. warum bei denselben Umweltsbe-
dingungen, vor allem bei grundsätzlich gleicher Kost, der
eine von Karies befallen wird, der andere hingegen gesund
bleibt. Im Gegensatz zu KANTOROWICZ ²³⁾, der der Meinung
ist, daß sich das MILLER'sche Syndrom bei jedem Menschen
findet, bei kariesresistenten und -anfälligen, und deshalb
bedeutungslos sei, glaubt ROZEIK ⁴²⁾, daß in solchen Fällen
der Unterschied zwischen den kariesresistenten und -anfäl-
ligen in den endogenen Faktoren zu suchen ist, die sich via
Speichel auswirken. Auch die exogenen Faktoren sind selten
bei zwei Menschen gleich geartet - vielleicht mit Ausnahme
von Zwillingen.

Ein Gegner der sog. "Säuretheorie", die auf MILLER zurück-
zuführen ist, ist GOTTLIEB, der das Einwandern von proteo-
lytischen Bakterien in die organische Schmelzbahn für den
Ausgangspunkt der "echten" Karies hält. Zahlreiche Autoren
halten sowohl die Einwirkung von Bakterien als auch von
Säuren für nicht ausschlaggebend ³⁸⁾.

Obgleich die Mundhygiene relativ zugenommen hat, die Anzahl der Zahnkliniken immer größer wird und die Zahnbehandlung einen festen Platz im Leben fast aller Menschen einnimmt, konnte bislang die Karies nicht aus der Welt geschafft werden ²⁹⁾. Alle Autoren, die sich mit dieser Materie befassen, weisen darauf hin, daß Beginn und Ausmaß der Karies von zahlreichen Faktoren abhängt.

3. Ätiologie

M. MELLANBY ²⁹⁾ u. a. halten das Mitwirken des *Bacillus acidophilus* bei der Ätiologie der Karies für bewiesen. Weiterhin versucht M. MELLANBY in ihren Ausführungen darzulegen, daß die mangelhafte Zahnstruktur hauptsächlich für das häufige Vorhandensein von Zahnkaries in der zivilisierten Welt verantwortlich ist und nennt folgende Gründe hierfür:

- 1) "Die Mehrzahl der Zähne ist unvollkommen in der Struktur
- 2) Struktur und Neigung zum Zerfall sind unmittelbar miteinander verwandt".

MacLEAN ²⁷⁾ glaubt durch seine Arbeit den Nachweis dafür erbracht zu haben, daß der Hauptschuldige an dem Auftreten der Karies der *Streptococcus mutans* ist und der *Bacillus acidophilus* erst dann auf das Krankheitsgeschehen einwirkt.

Bisher ist es jedoch bedauerlicherweise noch nicht gelungen die Ätiologie der Zahnkaries - eine der wichtigsten Erkrankungen des Zahnsystems - befriedigend zu erklären. Nichts-

destoweniger wurden viele Theorien entwickelt, die die Zusammenhänge erleuchten sollten und die Publikationen auf diesem Gebiet sind ebenso zahlreich wie verschiedenartig. Die klassische Kariesforschung MILLER's ³¹⁾ beruht, wie oben erwähnt, auf zwei grundsätzlichen Punkten, nämlich Bakterien und Kohlenhydraten. Es darf aber nicht übersehen werden, daß die Kariesentstehung nicht nur auf exogenen Faktoren, ohne Berücksichtigung des Körpers, beruht.

BUNTING ³⁾ konnte nachweisen, daß der *Bacillus acidophilus* immer dort anzutreffen ist, wo aktive Karies besteht. Nur in einem einzigen Fall von 184 kariesfreien Patienten konnte von BUNTING, NICKERSON und HARD ⁴⁾ der *Bacillus acidophilus* isoliert werden. Während von 237 Patienten, mit aktiver Karies, 234 positiv auf *Bacillus acidophilus* waren. Der Versuch von ORLAND, BLAYNEY, HARRISON, REYNIERS, TREXLER, GORDON und LUCKEY ³⁷⁾ brachte einen einwandfreien Beweis dafür, daß Bakterien für die Kariesentwicklung verantwortlich sind. Mit Hilfe eines Apparates, den die oben genannten Autoren entwickelten, wurden Ratten von Geburt an völlig keimfrei gehalten. Das Experiment erstreckte sich über eine Zeit von 137 - 236 Tagen. Die Sterilität der Tiere (Ratten) und alles was mit ihnen in Berührung kam, wurde innerhalb dieses Zeitablaufes genauestens kontrolliert. Den Tieren wurde eine kariogene Kost, die bei den nicht keimfrei gehaltenen Tieren dieses Stammes Karies verur-

sachte, verabfolgt. Das Ergebnis dieses Versuches veranschaulicht eindeutig die Beteiligung der Bakterien bei der Kariesentstehung.

4. Spezielle Pathologie und Pathohistologie der Karies

Nach PORT-EULER ³⁸⁾ ist das makroskopische Bild der Karies in den Anfangsstadien dadurch gekennzeichnet, "daß die gleichmäßige Transparenz des Schmelzes unterbrochen wird und ein umschriebener Fleck entsteht, der entweder eine mehr weißliche Farbe hat (bei der akuten Karies) oder bräunlich pigmentiert erscheint (chronische Form)". Zwischen der Oberflächen- und Fissurenkaries ist ein deutlicher Unterschied erkennbar, sofern man die Betrachtung unter Zuhilfenahme einer Vergrößerung vornimmt. Während bei der Oberflächenkaries das Fortschreiten entweder ein gleichmäßiges nach der Tiefe zu ist oder eine Kegelform, mit der Spitze zum Dentin hin, sichtbar wird, ist bei der Fissurenkaries hingegen analog der Prismenanordnung auch die Neigung zur seitlichen Ausbreitung augenscheinlich. Gemeinsam ist beiden Formen das stärkere Hervortreten der Retziusstreifen, das Auftreten der Querstreifen der Prismen und das deutlich sichtbare Vordringen der Bakterien in den Schmelzlamellen.

Da die Karies ihren Ausgangspunkt immer an der Zahnoberfläche hat, ist das Hauptaugenmerk auf die

a) Karies des Schmelzes zu richten. Sind Struktur-differenzen des Schmelzes für den Kariesablauf und die -ausdehnung von Wichtigkeit, so müssen sich in erster Linie an den Milchzähnen Anhaltspunkte ergeben, was auch tatsächlich der Fall ist. Ferner wird darauf hingewiesen, daß die zirkuläre Karies eine für die Milchzähne spezifische Form sei. Bekanntlich stören Erkrankungen während der Zahnbildung die Mineralisation des Zahnes; ein solcher Zahn fällt nach seinem Durchbruch leichter der Karies zum Opfer. Als Erkrankungen wären in diesem Zusammenhang zu nennen: Rachitis, Erythroblastose, Lues, Tuberkulose, Magenatonie, Infektionskrankheiten, insbesondere die des Darmes usw. Nach einem Referat von HARNDT ¹⁹⁾ wird die oben erwähnte Kariesform für ein Symptom der exsudativen Diathese gehalten.

Bereits im 2. Lebensjahr - bei normaler Durchbruchszeit - ist eine floride Karies feststellbar, die mit der Zahnhalskaries bleibender Zähne zu vergleichen ist. Ihre Ausbreitung erfolgt jedoch schneller und flächenhafter; nur die inzisalen Kronenteile vermögen sich dem Angriff länger zu widersetzen.

Die Verschiedenheit der Schmelzstruktur zeigt auch bei fortgeschrittener Zerstörung einen besonderen Kariesverlauf. In der Regel dehnt sich der Vorgang nach Durchbruch des Schmelzes kegelförmig in die Tiefe aus. Erreicht die

Karies die Geburtslinie, entlang der Schmelzdentingrenze, dann bietet diese des öfteren dem kariösen Prozeß Widerstand, so daß sich der Prozeß seitwärts ausbreitet; der postnatal gebildete Schmelz entkalkt. Werden keine konservierenden Maßnahmen getroffen, dann bricht natürlich der Widerstand der Geburtslinie zusammen; die Karies erreicht die Schmelzdentgrenze. Hier nimmt sie zwei Wege, einmal entlang der Schmelzdentingrenze unterminierend, zum anderen in das Dentin. Hierin finden wir eine Erklärung für die Tatsache, daß bei kariösen Milchmolaren die äußere Schmelzschicht mitunter ausgedehnter verloren gegangen ist, als der intrauterin gebildete Teil. Schließlich weisen auch einige Beobachtungen am bleibenden Gebiß darauf hin, daß eine mangelhafte Schmelzstruktur als wesentlicher disponierender Faktor angesehen werden muß. Zunächst soll an die symmetrische Karies erinnert werden, jene Erkrankung bei der die Zerstörung eines Zahnes begleitet wird von demselben Vorgang mit gleichem Verlauf und gleicher Lokalisation an dem entsprechenden Zahn der anderen Kieferseite. Wenn z. B. der untere Molar eine buccale Zahnhalsskaries bekommt, dann zeigt fast mit Sicherheit der korrespondierende Zahn der anderen Seite die gleichen Erscheinungen. Nur durch die übereinstimmende spiegelbildliche Struktur und Form der rechten und linken Gebißhälfte ist bei Störungen und Mängeln im Aufbau der harten Zahnschubstanz dieser parallele Ablauf zu erklären. (HARNDT 19).

Die einzige Möglichkeit den Schmelz in seiner Struktur den ersten Angriffen gegenüber, denen er immer wieder ausgesetzt ist, stabil zu machen, besteht darin, daß eine vollwertige mineralsalz- und vitaminreiche Ernährung gewährleistet wird.

HARNDT ¹⁹⁾ glaubt durch seine Untersuchungen definitiv nachgewiesen zu haben, daß der Kariesverlauf in seinen wesentlichen Punkten von der Schmelzstruktur bestimmt werde.

Etwa 1895 untersuchte BLACK die Zähne in Hinblick auf ihre Härte, Dichte und ihren prozentualen Gehalt an Kalksalzen und schloß aus seinen Untersuchungen, daß diese Faktoren für die Kariesneigung unbedeutend sind ²⁹⁾.

PICKRILL (1923) führte aus, daß die fehlerhafte Struktur des Oberflächenschmelzes bei bleibenden Zähnen den Widerstand der Zähne gegen Karies mindert ³⁰⁾.

Beim internationalen Zahnärztekongreß in Wien wurde folgendes ausgeführt: Es gibt keinen Beweis für den Zusammenhang von Karies, der Vollkommenheit des Baues und dem Widerstand des Zahnes; man glaubt, durch kräftigere Zähne nicht eine Eindämmung oder gar Verhinderung der Karies erzielen zu können. Weiterhin wurden endgültige Feststellungen getroffen, wonach der Prozeß der Zahnkaries nicht durch Kalk- und Phosphorsalze oder durch das Säurenbasengleichgewicht und den Körperflüssigkeiten beeinflusst wird. daher richtet die Michigangruppe (Leiter: Dr. R. BUNTING) ihr Hauptaugen-

merk - in Bezug auf die Nahrungsexperimente auf eine Veränderung in der Umgebung des Zahnes und eine Verminderung der Bakterienflora, die großen Einfluß auf die Kariesentstehung hat (M. MELLANBY ²⁹)).

Sobald die Schmelzdentingrenze von der Karies erreicht wird, ist oftmals eine Ausbreitung der Bakterien zwischen Schmelz und Dentin zu beobachten. Der Schmelz wird von Bakterien unterminiert, die bald mit Hilfe der Gärungssäuren die durch ihre Einwirkung auf die retinierten Kohlenhydrate entstanden sind, zur unterminierenden Karies führen, (PORT-EULER ³⁸)).

Der biologische Ablauf der

b) Karies des Dentins ist nach Angaben des oben-angeführten Autors wie folgt zu beschreiben:

Zunächst verursachen die andringenden Bakterien eine Stoffwechselstörung in den Kanälchen, gefolgt von einer Zerstörung der TOMES'schen Fasern durch die Durchsetzung mit Bakterien. Die sich anschließende Entkalkung und Erweichung der Dentinegrundsubstanz fördert die Aufnahmefähigkeit für Bakterien, Der Prozeß wird durch die Auflösung der Dentin-Matrix abgeschlossen.

Weiterhin erfolgt eine Anreicherung mit Fett in den Kanälchen. WEBER weist in seinen Untersuchungen darauf hin, daß auch bei degenerierter Pulpa eine Verfettung der Odontoblasten-Fortsätze, vor allem bei eitrigen Prozessen, sowie Pulpanekrose möglich ist. Diese Verfettung wird - wie bei

der Karies - auf eine Schädigung der protoplasmatischen Substanz zurückgeführt. Der Verfettung folgt eine Kalkausfällung, zuerst in körniger Form, als Vorstufe des transparenten Dentins; eine Steigerung der Kalksalzausfällung kann dann zur gänzlichen Obliteration der Kanälchen führen ("transparentes Dentin") 38).

c) Eine Karies des Zementes tritt nur an freiliegenden Stellen der Wurzel auf, bei der jeglicher Zusammenhang mit der Wurzelhaut verloren ging. Die Freilegung der Wurzel wird häufig durch eine Überwucherung mit Epithel eingeleitet und aus diesem entwickelt sich dann auf dem Zement eine Cuticula, deren Verhaltensweise der Karies gegenüber eine Gleichstellung mit dem Schmelzoberhäutchen gestattet. Zunächst erfolgt dann eine Quellung und Durchsetzung mit Bakterien, daran anschließend wird der Zementmantel angegriffen. Die Entkalkung im Bereich des Faserzementes kann zu allererst im Ansatz der Sharpey'schen Fasern festgestellt werden. Sobald die Bakterien bis zur Oberfläche des Dentinkörpers vorgedrungen sind, vermehren sie sich zwischen Zement und Dentin. Hierdurch wird der Faserzement abgehoben und bricht dann leicht ab, ist jedoch nicht gänzlich zerstört 38).

Erreichen die Bakterien im lamellären Zement eine Lamellenzwischen-schicht, die meist überhaupt nicht verkalkt ist, so nehmen sie dort durch ein ausgedehntes Wachstum überhand

und es erfolgt nach und nach eine Abbröckelung der Lamellen. Die Folge kann aber auch eine gänzliche Erweichung und Auffaserung der Grundsubstanz sein, auch hierbei gehen Zementteile verloren,³⁸⁾.

C. KARIES UND VITAMIN D

Es soll aufgrund neuerer Literaturangaben dargestellt werden, ob und welche Zusammenhänge zwischen Vitamin D und Karies bestehen.

Die wichtigste Voraussetzung für die Gesunderhaltung der Zähne, als eines Teils der calcifizierten Organe des Organismus, ist eine ausreichende Verabreichung von unentbehrlichen Mineralsalzen, in erster Linie Calcium und Phosphor. Zweifelsohne ist für ihre Ausnutzung Vitamin D ein ausschlaggebender Faktor. Grundsätzlich ist Vitamin D durchaus in der Lage die Kalkausnutzung zu verbessern, mindestens jedoch wird bei ungenügender Versorgung eine zusätzliche Zufuhr von Vitamin D die Verkalkung verbessern (CREMER⁹⁾). Schon geringfügige Vitamin D-Gaben können für eine normale Anlage der Zähne wesentlich sein.

CLEMENTS⁵⁾ gehört zu den Autoren, die in unserer Zeit die Von MELLANBY besonders hervorgehobene Bedeutung von Vitamin D für die Zähne bezweifeln. Der Verfasser schreibt u. a. "Vitamin D vermindert das Ausmaß der Karies in gewissem Um-

fange bei einigen Kindern, jedoch ist Karies keineswegs abhängig von einem Mangelzustand, der sich unmittelbar auf die Zähne auswirkt. Vielmehr scheint Vitamin D die Zahngesundheit nur indirekt dadurch zu beeinflussen, daß es die allgemeinen Gesundheitsverhältnisse des Kindes verbessert".

Andere Autoren gehen in ihrer Kritik gegenüber MELLANBY noch weiter. Hierzu gehört vor allem COX ⁶⁾, der seiner Kritik Untersuchungen von WEAVER zugrunde legt. COX und WEAVER ⁷⁾ geben ihrer Meinung - kurz zusammengefaßt - wie folgt Ausdruck: Die kausale Verknüpfung von parallelen Vorgängen beruht auf einem Irrtum; zwischen Theorie und Tatsache herrscht keine Übereinstimmung, insbesondere bei bleibenden Zähnen. Ebenso paßt die Theorie von MELLANBY nicht zu folgenden Tatsachen:

- 1) Kariesanfälligkeit verschiedener Stellen eines Zahnes.
- 2) Asymetrie der Karies auf gegenüberliegenden Seiten im Munde.
- 3) Karies in Neuseeland, Australien und Südafrika, wo Rachitis kaum vorkommt. So ist in Johannesburg die Sonnenbestrahlung 10 mal stärker als in England, Rachitis existiert nicht. Andererseits findet sich im Kangra-Distrikt (Nordindien) sehr wenig Karies und Hypoplasie, dagegen sehr viel Rachitis und Osteomalacie infolge von Mangel an Vitamin D, Ca und P.
- 4) Nach der Zahneruption kann man durch Maisöl, Olivenöl,

Margarine und Schmalz bei Ratten einen Rückgang der Karies erzielen, lediglich Paraffinöl ist wirkungslos.

EULER und KOLLATH ¹¹⁾ führten aus, daß das histologische Bild für die Zahnanlage keinen Anhaltspunkt zwischen Vitamin D-Mangel und Zahnkaries gibt.

SHAW und Mitarb. ⁴⁷⁾ sowie HALDI ¹⁷⁾ haben mit allen kario-genen Kostformen, die an allen bekannten Vitaminen und Mineralstoffen optimal waren, Versuche unternommen. Sie konnten hierbei feststellen, daß die Versuchstiere (weiße Ratten) bei vielen Kostformen, vor allem wenn diese einen Gehalt an bestimmten Kohlenhydraten aufwiesen in erheblichem Ausmaß Karies bekommen.

GREMER ⁸⁾, HALDI ¹⁷⁾ u. a. behaupten, daß zwischen Rachitis und Karies keine engen Beziehungen bestehen, daß vielmehr bei jungen Ratten, die - nach Verabreichung einer rachitogenen Kost - eine ausgesprochene Rachitis zeigen, Zahnkaries nur in verschwindend geringem Ausmaß nachweisbar ist.

STEPP, KÜHNAU und SCHRÖDER ⁴⁸⁾ sind der Meinung, daß für die Frage der Festigkeit des Knochensystems die engen Beziehungen zwischen Vitamin D und dem Kalkstoffwechsel nicht ohne Bedeutung seien. Während des Krieges konnten auffallend viele Knochenbrüche an nur mit Margarine ernährten Kindern festgestellt werden; sobald ausreichende Mengen Butter mit der Nahrung zugeführt wurden, wurde ein Absinken der Frakturenzahl verzeichnet. Aber dem Vitamin D kommt nicht

nur eine verhütende Rolle zu, sondern auch - aufgrund klinischer und experimenteller Untersuchungen - eine fördernde Wirkung auf die Callusbildung und Kalkeinlagerung nach Knochenbrüchen. Die Bedeutung des Vitamin D für die Zähne ist bis heute ungeklärt. Bei der Rachitis ist der Durchbruch der kindlichen Zähne verzögert. Sie weisen oftmals Verkümmierungen, Hypoplasien, Schmelzdefekte und Stellungsanomalien auf. Der klinische Wert des Vitamin D für die Zahnkariesverhütung dagegen, konnte bislang noch nicht geklärt werden. Zahlreiche Autoren weisen darauf hin, daß sie bei ihren Forschungsergebnissen überhaupt keine Beziehungen zwischen Vitamin D und Karies gefunden haben, während MELLANBY ³⁰⁾ das Vitamin D für die Verkalkung und auch zur Erhöhung der Widerstandskraft der Zähne gegenüber Erkrankungen als notwendig erachtet.

Untersuchungen der Autorin, die an rachitischen Kindern vorgenommen wurden, brachten zum Ausdruck, "daß zwar die Spätentwicklung der Zähne sicher ein Vitamin D-Mangeleffekt ist, daß jedoch die Zahnkaries nicht als ein direktes Vitamin D-Mangelsymptom angesehen werden kann" ³⁰⁾.

Schon seit geraumer Zeit werden ausgedehnte Diskussionen darüber geführt, ob eine Kariesprophylaxe mit Vitamin D-Gaben durchzuführen ist. Die von KATOROWICZ ²³⁾ vor nahezu 30 Jahren in Bonn durchgeführte Rachitisprophylaxe zeigte alsbald in statistischen Untersuchungen, daß nicht nur die Kariesanfälligkeit zurückging, sondern auch Stellungs-

anomalien des Gebisses auffallend geringer wurden. KORKHAUS prägte in diesem Zusammenhang das Wort, daß Rachitisprophylaxe als "bedeutsamer Schritt auf dem Wege zur Gebißgesundheit anzusehen ist" ¹⁹⁾.

All diese Untersuchungen deuten darauf hin, daß der Aufbau bzw. die chemischen Bestandteile der Zahnhartsubstanz als ein maßgeblicher Faktor in seinem pathologischen Vorgang zu betrachten ist. Trotzdem stehen auch heute noch zahlreiche Autoren dieser Theorie ablehnend gegenüber.

Falls ein Abhängigkeitsverhältnis zwischen Schmelzstruktur und Kariesverlauf überhaupt besteht, kommt der Vitamin D-Prophylaxe eine sozialhygienische Bedeutung in Anbetracht der Gesunderhaltung des Gebisses zu (HARNDT ¹⁹⁾).

Klinische Untersuchungen scheinen bewiesen zu haben, daß einer genügenden Rachitisprophylaxe durchschlaggebender Erfolg beschieden ist: So hat z. B. BAYER ²⁾ einer Mutter von 6 Kindern vom 3. und 4. Schwangerschaftsmonat an bis zur Beendigung der Lactationszeit (mindestens 1/4 Jahr) zu der Normalkost täglich ausreichende Mengen Vitamin D und A verabreicht. Die Ernährung der Kinder war flüssigkeitsarm und rohkostreich und zusätzlich wurden im 1. Lebensjahr Vigan-tol und vom 2. Jahre an täglich ein Löffel Dorschlebertran gegeben. Die Gebisse aller sechs Kinder, im Alter von inzwischen 11 bis 19 Jahren, wiesen keine Symptome einer Karies auf, weder im Milch- noch im bleibenden Gebiß. Schlif-

fe, die von Milchzähnen dieser Kinder angefertigt werden konnten, zeigten keinen Schmelzstrukturunterschied in seinen prae- und postnatalen Abschnitten. Gleiche Ergebnisse konnte M. MELLANBY ²⁹⁾ nach Beobachtungen, die sich über einen Zeitraum von 16 Jahren erstreckten, erzielen.

D. DIE ALBINORATTE IN DER KARIESFORSCHUNG

Seit etwa 40 Jahren bedient man sich zur Erforschung der Karies des Tierversuches. Es wird vielfach der Hoffnung Ausdruck gegeben, durch Erzeugung von Karies beim Versuchstier und die damit verbundene Ähnlichkeit des Krankheitsbildes mit der Zahnkaries beim Menschen, durch die Experimentiermöglichkeit mit dem Tier und mehrerer seiner Generationen sowie durch die ausgezeichnete Kontrollmöglichkeit der Experimente, das Kariesproblem befriedigend lösen zu können ⁴¹⁾.

Die Gruppe der Murinae (Ratten und Mäuse) gehört nach der von WEBER ⁵²⁾ angegebenen Systematik als vierte Unterfamilie der Myoidea den Simplizidentaten an. Die Verbreitung der Murinen erfolgte über die ganze Erde; sie sind altweltlich. Die Kost der Ratten in der Wildbahn setzt sich fast ausschließlich aus der Pflanzenwelt zusammen, nur gelegentlich werden tierische Stoffe aufgenommen. Sie bilden somit eine Übergangsform zu den omnivoren Säugetieren.

1. Die Zahnentwicklung bei der Ratte

Dieser Themenbereich soll in Übereinstimmung mit den Ausführungen von RIETHE ³⁹⁾ behandelt werden.

Das Milchzahngebiß fehlt bei der Ratte völlig, die Dentition ist monophyodont. Eine Verdickung des Mundhöhlenepithels beim etwa 14 Tage alten Fötus bildet das erste Anzeichen einer Nagezahnanlage. Die Epithelzellanhäufung vergrößert sich ständig durch Mitosen und entwickelt sich zur Zahnleiste, die dann in das darunterliegende Mesoderm vordringt, fast wie bei der menschlichen Zahnentwicklung. Der Incisivus wird vom Mundhöhlenepithel aus gebildet, das nach hinten bis unter resp. über die Molarenkeime wächst. Am 13. Fötaltag wird die Anlage des ersten, am 14. die des zweiten und am 20. die des dritten Molaren (ZABEL ⁵³⁾) sichtbar. Durch konstante Apposition wächst der Nagezahn vom hinteren Ende her. Der embryonale Zustand des Zahnes bleibt an dieser Stelle während des ganzen Lebens erhalten.

Bei dem dauernden Wachstum des Nagezahnes bleiben Ameloblasten, Zahnpapille mit Odontoblasten, zusammen Keimzentrum genannt, über das ganze Leben in Funktion ³⁹⁾. Die Anlage des Schmelzes erfolgt nur an der labialen Seite. Das weiche Dentin wird durch das ständige Nagen stärker abgenutzt. Das zeitlich begrenzte Wachstum ist der Unterschied in der Entwicklung der Molaren gegenüber den Nagezähnen.

2. Das Gebiß der Ratte

Da die Eckzähne und Prämolaren fehlen, ist das Gebiß der Ratte als unvollständige Zahnkategorie zu bezeichnen. Dem Nagezahn durch ein weites Diastema getrennt, schließen sich 3 Molaren an, die gute Kontaktflächen und Interdentalpapillen besitzen. Demzufolge besteht das Gebiß der Ratte aus 4 Nagezähnen und 12 Molaren, was nachfolgendes Schema veranschaulichen soll:

$$\frac{3}{2} M \frac{0}{0} P \frac{0}{0} C \frac{1}{1} I \text{ ————— } I \frac{1}{1} C \frac{0}{0} P \frac{0}{0} M \frac{3}{2}$$

M = Molar, P = Praemolar, C = Caninus, I = Incisivus

Die Anzahl jeder Zahnkategorie ist den arabischen Zahlen zu entnehmen.

Das dauernde Wachstum der Nagezähne der Ratte wird durch die Abrasion derselben ausgeglichen. Die Nagezähne sind sowohl im Ober- als auch im Unterkiefer nach rückwärts, in der Sagittalebene gegen die Mundhöhle konkav ausgebogen und an der konvexen Seite mit Schmelz überzogen, während sich an der konkaven Seite nur Dentin befindet.

Bei der Ratte und beim Goldhamster weisen die Molaren im Gegensatz zu den Nagezähnen kein permanentes Wachstum auf. Daher ist es auch möglich an diesen Zähnen Kariesuntersuchungen durchzuführen. Auch hier wird, wie beim Menschen zwischen Zahnkrone, -hals und -wurzel unterschieden. Dem Zahnhals liegt das Zahnfleisch fest an (ligamentum circu-

lare dentis). An den Höckerspritzen liegt das Dentin frei, während die Krone von Schmelz und die Wurzel mit Zement überdeckt ist; darunter liegt das Dentin und dann die Pulpa. Die Molaren weisen mehrere Höcker auf, die durch tiefe mit Schmelz überzogene Fissuren getrennt sind.

Die 12 Molaren der Ratte sind fest in ihren Alveolen verankert und erlauben einen zahlenmäßigen und anatomischen Vergleich mit den menschlichen Molaren. Von mesial nach distal verringert sich die Größe der Molaren.

In jeder Kieferhälfte weist der obere 1. Molar normal 3 buccale und 2 palatinale Höcker auf, die durch 2 Querfissuren getrennt sind, der untere 1. Molar 4 buccale und 2 linguale Höcker, mit 3 trennenden Fissuren, der obere 2. Molar besitzt 2 buccale, 2 palatinale Höcker und 2 Fissuren, der untere 2. Molar 2 buccale und 2 linguale Höcker, die wiederum durch 2 Fissuren getrennt sind. Der obere 3. Molar hat 2 palatinale und 1 buccalen Höcker bei 2 Fissuren, der untere 3. Molar hat 3 Höcker und zwar 2 mesiale und 1 distaler, mit 1 Fissur ⁴¹⁾.

Die Fissuren bieten sich als ausgezeichnete Retentionsstellen für die Speisereste, die durch den Kauakt eingepreßt werden, geradezu an. Was die Anzahl der Wurzeln des Rattengebisses anbelangt - deren Wachstum nach Beendigung der Entwicklungsphase abgeschlossen ist - ist nach ROZEIK ⁴¹⁾ folgendes zu bemerken:

Nagezahn	1 Wurzel
1. oberer Molar	5 Wurzeln
1. unterer Molar	4 Wurzeln
2. oberer Molar	4 Wurzeln
2. unterer Molar	3 Wurzeln
3. oberer Molar	3 Wurzeln
3. unterer Molar	2 Wurzeln

Im Unterschied zu den Incisivi der Nagetiere, die eine offene Wurzel haben, oder im Unterschied zum Kaninchen und Meerschweinchen, deren Molaren ebenfalls offene Wurzeln haben und daher fortdauerndes Wachstum erkennen lassen, ist das Wachstum der Molaren der Ratten relativ kurz, wodurch sich die Ratte ebenfalls zu Kariesexperimenten auszeichnet⁴¹⁾.

E. VERGLEICH DER KARIES BEI MENSCH UND TIER

Wie schon weiter oben ausgeführt, bilden die Fissuren der Rattenmolaren gleichfalls ausgezeichnete Retentionsstellen für die Speisereste, wie bei den Molaren der Menschen. Die sich dort ansammelnden Kohlenhydrate werden durch Bakterien zersetzt; die Säure, die dabei entsteht, erzeugt dann die Karies. Hat der sich ausbreitende Prozeß das Dentin erfaßt, so wird auch bei der Ratte die Funktion einer sekundärdentinbildung von den Odontoblasten übernommen. Andere Retentionsstellen als die Fissuren sind bei der Ratte im Gegensatz zum Menschen selten vorhanden (ROZEIK⁴¹⁾).

Nachstehend wird auf den Unterschied (nach o. a. Autor) im Hinblick auf die Lokalisation der Karies zwischen den Zähnen des Menschen und der Ratte eingegangen: Der Ausgangspunkt des kariösen Prozesses ist fast ausschließlich in den Fissuren zu finden. Obgleich auf den Höckerspitzen kein Schmelz vorhanden ist, werden diese nur selten von Karies befallen. Die Ursachen dieses Phänomens liegen wahrscheinlich in der relativen Kariesresistenz der Ratte, der scheuernden Wirkung der harten Kost (z. B. Körner) und der Tatsache, daß diese Stellen "vielleicht doch mit besser verkalktem Dentin ausgestattet sind, als beim Menschen" ⁴¹⁾. Da sich die Rattenmolaren in Kontaktflächen berühren, ist eine Disposition für Parodontopathien fast nicht gegeben. "Deshalb ist ein Schwund der interdentalen Papillen und die Entstehung von Retentionsstellen im Interdentalraum, die zur Approximalkaries führen könnten, selten" ⁴¹⁾. Zahnhalskaries tritt aus den oben angeführten Gründen bei der Ratte ebenfalls selten auf. Im Gegensatz hierzu berühren sich die Zähne der Menschen in Kontaktpunkten, was der Entstehung von Approximalkaries und bei Parodontose auch Zahnhals- und Zementkaries förderlich ist. Außer diesen genannten Faktoren, die bei der Kariesentwicklung von Wichtigkeit sind, kommen beim Menschen noch einige weitere Punkte hinzu, die aber bei der Kariesgenese der Ratte nicht vorhanden sind. Hierunter fallen Biß- und Stellungsanomalien, sowie pathologische Strukturveränderungen der Zähne, die oftmals als Hypoplasien des Schmelzes auftreten.

Hat sich der kariöse Prozeß bei der Ratte im Schmelz manifestiert, so kann er dort eine weitere Ausbreitung erfahren, die nicht immer mit einer Verfärbung einher gehen muß. Wird die Schmelzdentingrenze erreicht, so wirkt sich der Prozeß manchmal unterhöhrend aus, ohne tief in das Dentin einzudringen. Schreitet der kariöse Prozeß fort und führt zur Karies profunda, dann verläuft das Krankheitsbild genau so wie beim Menschen (ROZEIK ⁴¹⁾).

Auch ROSEBURY, KARSHAN und FOLEY ⁴⁰⁾ sind der Meinung, daß die Fissurenkaries bei der Ratte mit der Fissurenkaries beim Menschen übereinstimmt. Viele neuere Untersuchungen von ROZEIK ⁴¹⁾ bestätigen die oben angeführten Verfasser.

III. EXPERIMENTELLER TEIL

Dem literarischen Teil dieser Arbeit ist zu entnehmen, daß Vitamin D die Kariesgenese über den Calcium- und Phosphorhaushalt indirekt beeinflussen kann. Dabei befaßte sich die Forschung vorwiegend mit der Vitamin D-Wirkung, die der Karies entgegen wirken könnte. Der Einfluß einer Vitamin D-Intoxikation auf die Kariesentstehung fand hingegen nicht die gleiche Beachtung. Bei Durchsicht der Literatur wird eine Vielzahl von Gegensätzen deutlich. Aufgabe der vorliegenden Arbeit ist nun die Wirkung hoher Vitamin D-Dosen auf die Kariesentstehung im Tierexperiment zu untersuchen.

A. VERSUCHSANORDNUNG

Die Lactation betrug bei allen Jungtieren, die für den vorliegenden Versuch verwendet wurden 22 Tage, so daß die Vorbedingungen bis zum 23. Tage bei allen Tiergruppen gleich waren.

Am 23. Tage wurden die Jungtiere abgesetzt und je 3 bis 4 in einem Käfig untergebracht. Es sind insgesamt 84 Tiere - 57 weibliche und 27 männliche -, die dem Tierstall der Klinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde in Mainz entstammten, für den Versuch verwendet worden. Sie hatten bei Ver-

suchsbeginn ein durchschnittliches Körpergewicht von 34 g.

Es wurden drei Gruppen gebildet. Jede Gruppe umfaßte sowohl männliche als auch weibliche Tiere, jedoch waren die weiblichen Tiere in der Mehrzahl. Die Jungtiere wurden auf alle Gruppen gleichmäßig verteilt, damit eine mögliche Auswirkung erblich bedingter Faktoren auf den ganzen Versuch verteilt blieb.

Die Gruppe I umfaßte 28, die Gruppe II 27 und die Gruppe III 29 Tiere. Die Albinoratten wurden nach Geschlechtern getrennt in Drahtkäfigen untergebracht.

Diese Käfige wurden wie Schubfächer in einem Eisengestell aufgehängt. Die Vorderseite sowie der Boden der Käfige bestanden aus Maschendraht. Der Boden wurde deshalb aus Draht gefertigt, damit die Möglichkeit einer Koprophagie nicht gegeben war. Durch den Maschendraht konnte ausreichend Tageslicht Zutritt finden. Die übrigen Wände der Käfige waren aus Blech gearbeitet. Der Aufnahme der Versuchstiere ging eine äußerst gründliche Reinigung der Käfige mit Seifenwasser und Bürste voraus. Nach dieser Säuberung wurden sie mit einem Lack überzogen. Das Trinkwasser fand in hängenden Glasröhren Aufnahme, deren Konstruktion den Ratten nur die tropfenweise Aufsaugung ermöglichte. Dadurch konnte eine Verunreinigung der Behälter vermieden werden.

Alle Tiere dieser drei Gruppen erhielten als Nahrung eine

von ROZEIK modifizierte Kost nach SHAW ⁴⁶⁾. Die Zusammensetzung der kariogenen Kost sowie die Einteilung der Tiere in die einzelnen Gruppen ist Tabelle 1 zu entnehmen. Futter und Trinkwasser wurden ad libitum gereicht.

Bei der Zubereitung der Kost mußte mit größter Sorgfalt gearbeitet werden, um jede Verunreinigung völlig zu vermeiden und auch eine genügende Durchmischung sämtlicher Bestandteile derselben zu gewährleisten. Verwendung fand Puderzucker, der zunächst durch ein Sieb (Machenweite 1,5 mm) geschüttet wurde. Nachdem die Salze genau abgewogen waren, wurden sie mit dem Casein im Mörser so lange verrieben bis sie völlig durchmengt waren. Die Vitamine sind ebenfalls genauestens gewogen und danach im Mörser zerrieben worden. Salze, Vitamine und Casein wurden danach zusammen gemischt und dann in kleinsten Mengen in mühevoller Kleinarbeit gemörsert, um sicher zu gehen, daß eine genügende Durchmischung garantiert war. Von besonderer Wichtigkeit war die Verteilung der Vitamine und Salze auf die übrigen Komponenten der Kost. Abschließend wurde die Mischung 5 - 10 Minuten einer elektrischen Maschine: Boku (Hugo Kunz, Maschinenfabrik) überlassen. Nach Ablauf dieser Zeit wurde die Maschine geöffnet, das Öl, das die fettlöslichen Vitamine enthielt, beigegeben, das Mischverfahren auf weitere 10 Minuten ausgedehnt, damit wirklich die Vermengung der einzelnen Kostbestandteile - im Bereich des Möglichen - gewährleistet war.

Zusammensetzung des Futters x						
Tier- gruppe	Anzahl d. Tiere	Puder- zucker %	Casein %	Erdnuß- öl %	Cellulose %	Salze xx %
I	28	63	24	4	5	4
II	27	63	24	4	5	4
III	29	63	24	4	5	4

x = Zu 100 g Futter wurden folgende Vitamine nach SHAW 46) zugesetzt:
 Wasserlösliche Vitamine: Vitamin B₁ 2,5 mg; Vitamin B₂ 1 mg; Vitamin B₆ 1 mg; Nicotinsäureamid 10mg; Pantothensäures Ca 1,5 mg; Cholinchlorid 100 mg;
 Inosit 100 mg; p-aminobenzoessäure 30 mg.
 Fettlösliche Vitamine: Vitamin A 400 I.E.; Vitamin D₂ 12IE.; Vitamin K 0,56 mg; Vitamin E (α-Tocopherol) 5 mg.

xx = 120 g Salzmischung nach SHAW 46) hat folgende Zusammensetzung:
 Ca Co₃ 15 g; K₂ HPO₄ 23,5 g; Ca HPO₄ 34 g; Mg SO₄ 5 g; Na Cl 33,5 g; K Cl 5,75 g; Fe-Zitrat 2,75 g; KJ 0,08g; Mn SO₄ · H₂O 0,45g; CO Cl₂ 0,01g; Zn-Cl₂ 0,2g; Cu SO₄ 0,12 g.

xxx = Zu 100 g Futter wurde vom 1. - 63. Versuchstage 1200 I.E., vom 63. - 103. 1800 I.E. und vom 103. - 135. 2400 I.E. Vitamin-D zugesetzt.

Das Futter habe ich während der Dauer des Versuches auf oben beschriebene Weise nach Bedarf zusammengesetzt und den Versuchstieren täglich in frisch gesäuberten Spezialfutternäpfen dargereicht. Das Futter fand bei den Tieren gute Aufnahme.

Aus Tabelle 1 ist ersichtlich, daß alle Tiere die gleiche Kost erhielten mit der Einschränkung, daß den Tieren der Gruppe I kein Vitamin D, der Gruppe II eine physiologische Dosis (12 I. E.) und der Gruppe III eine hohe Dosis verabreicht wurde. Nachdem die Tiere der Gruppe III das vorgesehene Futter 63 Tage lang mit 1200 I. E. Vitamin D erhalten hatten, erhöhte ich die Vitamin D-Dosis auf 1800 I. E. und zwar für die Zeitdauer von 40 Tagen. Obwohl dieses Futter fortwährend dargereicht wurde, konnte an den Tieren dieser Gruppe keine wesentlichen äußeren Veränderungen wahrgenommen werden. Die Vitamin D-Dosis wurde daher nochmals und zwar auf 2400 I. E. für die Dauer von weiteren 32 Tagen erhöht.

Die verabreichte Vitamin D-Dosis bei den Tieren der Gruppe III lag weit über der physiologischen Dosis für Ratten. Nach Ablauf der vorgesehenen Versuchsdauer von 135 Tagen wurden die Tiere der einzelnen Gruppen mittels Überdosierung von Chloroform getötet, die Ober- und Unterkiefer, Femora und Nieren herauspräpariert. Nachdem alle Fissuren und Grübchen von Verunreinigungen durch Futterreste und Blut gründ-

lich gesäubert waren, wurden die Molaren auf kariöse Veränderungen der Zahnhartsubstanz untersucht. Die Untersuchung der Rattenmolaren auf Karies erfolgte mit Hilfe einer sehr dünnen und spitzen, jedoch harten Sonde, wie sie als zahnärztliches Instrument verwendet wird. Die Kariesläsionen wurden mit der binokularen Prismenlupe (zehnfache Vergrößerung diagnostiziert. Dabei wurde nach dem von ROZEIK und HERRMANN ⁴³⁾ angegebenen System die kariösen Defekte nach ihrer Größe und Ausdehnung in 4 Kategorien eingeteilt:

- Größe 1: Läsionen, die so geringfügig sind, daß sie eben sichtbar werden.
- Größe 2: Läsionen von größerem Ausmaß als 1; sie sind leichter aufzufinden und mit der Sonde feststellbar.
- Größe 3: Kavitäten, die durch Zerstörung größerer Fissuren oder approximaler Flächen hervorgerufen wurden.
- Größe 4: Zusammengeflossene große Kavitäten mit Zerstörung des größten Teils des Zahnes.

"Das Zerstörungsausmaß an der Zahnhartsubstanz wurde in Zahlen veranschaulicht. Die Größe der Läsionen wurde jeweils mit der Zahl der Läsionen multipliziert. Die Summe der errechneten Zahlen bringt das Ausmaß der Zerstörung an der Zahnhartsubstanz bei der ganzen Gruppe resp. pro Tier zum Ausdruck" ⁴³⁾.

Für jedes Tier wurde ein Protokollblatt angelegt, wie es nachstehend für ein Tier aus der Gruppe III zu sehen ist. Auf dem gezeichneten Zahnschema wurden die vorhandenen Läsionen

Ratte Nr.: 39 G: ♀ Gew.: 272 g Stamm: Osborne-Mendel
geb.: 7.5.60 Alter: 158 Kost: pränatal^{Altro} min Zeit: 21 Tage
Lactation " Zeit: 23 Tage
get.: 12.10.60 n.Entw.s.u. Zeit: 135 Tage

Negativ
R

I

A	Z	G

h o p p o b

Figure 1 shows 18 line drawings of fish species arranged in a 3x6 grid. The columns are labeled h, o, p, p, o, b from left to right. The rows represent different species. The fish vary in shape, size, and some have distinctive markings like stripes or spots.

Z	G	A
1	2	

Negativ
R

Negative
L

Abkürzungen: Z = Zahl der Läsionen, G = Größe der Läsionen,
L = Links, R = Rechts, b = buccal, o = occlusal, l = lingual,
Bemerkungen:

Puderzucker	63 %
Casein	24 %
Öl (Erdnußöl)	4 %
Salze	4 %
Zellulose	5 %
	100 %

Salze und Vitamine nach SHAW 46)
vom 30.5.60 - 1.8.60 = 63 Tage
mit 1200 I.E. Vitamin D
vom 1.8.60 - 10.9.60 = 40 Tage
mit 1800 I.E. Vitamin D
vom 10.9.60 - 12.10.60 = 32 Tage
mit 2400 I.E. Vitamin D

sionen und ihre Größe eingetragen. Das Formblatt zeigt eine buccale (b), occlusale (o) und palatinale (p) bzw. linguale (l) Fläche der drei Rechten (R) und Linken (L) Rattenmolaren des Ober- und Unterkiefers. Auf dem Protokollblatt sind für jede Kieferhälfte - und zwar sowohl für den Ober- als auch für den Unterkiefer - drei Spalten, die mit den Buchstaben A, Z und G versehen sind, eingezeichnet. Unter "A" versteht man das Ausmaß der in einem Zahn gefundenen Läsionen, unter "Z" die Zahl der Läsionen und unter "G" die Größe der Läsionen.

In einer Übersichtstabelle wurden danach die gefundenen Werte von jeder Gruppe gesondert zusammengefaßt und daraus die Durchschnittswerte und deren Streuung errechnet. Somit ergaben sich drei Übersichtstabellen, die zum besseren Verständnis zu einer einzigen zusammengefaßt wurden (siehe Tabelle 2).

B. VERSUCHSVERLAUF

Das Futter wurde in trockener Form verabreicht, die Ratten nahmen es gerne an und wuchsen zusehends. Nach drei Wochen war eine Änderung im Aussehen der Tiere aller drei Gruppen - wahrscheinlich durch den Futterwechsel - zu beobachten. Das Benehmen der Albinos der Gruppen I und II war zunächst apathisch und alsbald konnte eine größere

Scheu bemerkt werden. Diese Symptome konnten an den Tieren der Gruppe III nur vereinzelt und in weitaus geringerem Maße wahrgenommen werden.

Die Verhaltensweise der Tiergruppe I, der die kariogene Kost ohne Vitamin D-Zusatz gereicht wurde, verschlechterte sich im Verlauf von weiteren 2 Wochen weitaus mehr als das der Gruppen II und III. Zunächst standen wir vor der Frage, ob dieses Verhalten doch nicht durch die mangelhafte Vitamin D-Verabreichung an die Versuchstiere der Gruppe I bedingt sein kann. Nachdem sich aber auch die gleichen Symptome bei den Albinoratten der Gruppen II und III bemerkbar machten, waren wir uns darüber im klaren, daß die Ursache für dieses Verhalten weder in einer ungenügenden noch in einer erhöhten Vitamin D-Verabfolgung zu suchen war. Die daraufhin vorgenommene röntgenologische Untersuchung war ohne Befund. Nach Ablauf weiterer 8 bis 14 Tagen konnte außerdem eine deutlich geringere Futteraufnahme festgestellt werden und zwar sowohl bei den Tieren an die kein Vitamin D als auch bei denen an die eine physiologische Vitamin D-Dosis gereicht wurde. Die Wasseraufnahme war zu diesem Zeitpunkt stark erhöht. Das Fell wurde auffallend glanzlos und struppig.

Vereinzelt verendeten Tiere, sowohl der Gruppen I und II als auch der Gruppe III jedoch in geringerem Umfange (von Gruppe I gingen 3 Tiere, von Gruppe II 2 Tiere und von Gruppe III 1 Tier ein).

In der sich anschließenden Versuchsperiode erholten sich die Tiere der Gruppe III am schnellsten und auch überraschend gut. Das Fell wurde wieder glänzend und schön. Sie machten einen lebendigen Eindruck und die Nahrungsaufnahme war wieder sichtlich erhöht. Zu einem etwas späteren Zeitpunkt erholten sich die Versuchstiere der Gruppen I und II in ähnlicher Weise. Dieses Geschehen dauerte an und es war eine wesentliche Gewichtszunahme bei allen Tieren zu verzeichnen, insbesondere der Gruppen II und III. Die Futterdarreichung mußte erheblich erhöht werden. Im weiteren Verlauf normalisierte sich der Zustand der Albinos völlig und sie erfreuten sich einer vorzüglichen Gesundheit. Speziell bei der Gruppe III war der Zustand geradezu prächtig.

IV. VERSUCHSERGEBNISSE

Tabelle 2 vermittelt uns die Endgewichte. Statistische Unterschiede im Gewicht der drei Gruppen bestehen nicht.

Das Ergebnis der Kariesuntersuchung der drei Gruppen zeigt zwar einen leichten Kariesrückgang bei Gruppe II und Gruppe III im Vergleich zur Gruppe I, die Unterschiede ließen sich aber statistisch nicht sichern.

Aus Tabelle 2 ist ferner ersichtlich, daß der Kariesbefall sehr gering war. Die Mehrheit der Läsionen war in den distalen Sulci der ersten und in den zentralen Fissuren

TABELLE 2

T i e r Gruppe	Kariesbefall MW pro Tier	Kariesausmaß MW pro Tier	Endgewicht MW in g.
I	1,3 ± 0,39	2,9 ± 0,67	324 ± 13,56
II	1,1 ± 0,32	2,5 ± 0,78	352 ± 25,10
III	0,9 ± 0,23	2,2 ± 0,66	340 ± 15,08

Tabelle Nr. 2 zeigt Kariesbefall, Ausmaß und Endgewicht der Tiere der verschiedenen Gruppen.

der zweiten Molaren der Unterkiefer festzustellen. Beim dritten Molaren entstanden kaum Läsionen. Infolge der ausgezeichneten Kontaktflächen der Molaren konnte keine approximale Karies festgestellt werden. Zusätzlich wurde eine histologische Untersuchung von Molaren aller drei Tiergruppen vorgenommen, um eine Kontrolle und Gewähr für die Zuverlässigkeit der Lupenuntersuchungsmethode zu erhalten.

V. BESPRECHUNG DER VERSUCHSERGEBNISSE

Um auf die Frage nach dem Einfluß hoher Vitamin D-Dosen auf die Kariesentstehung eingehen zu können, wurde eine tierexperimentelle Studie durchgeführt. Verwendet wurden hierzu 84 Albinoratten, die gleichmäßig in drei Gruppen aufgeteilt wurden. Die kariogene Kost der Versuchstiere unterschied sich nur durch ihren Gehalt an Vitamin D. Die Gruppe I erhielt kein Vitamin D, die Gruppe II eine physiologische Vitamin D-Dosis und Gruppe III hohe Vitamin D-Gaben. (Vergleiche hierzu Seite 50).

Betrachten wir die Kariesergebnisse, wie sie auf Tabelle 2 Seite 56 aufgeführt sind, dann stellen wir geringfügige Unterschiede zwischen den drei Gruppen fest, die sich aber statistisch nicht sichern lassen. Es scheint nach den vorliegenden Ergebnissen der Gruppe III verglichen mit denen der Gruppen I und II, daß hohe Vitamin D-Dosen eine Ten-

denz zu geringerem Kariesbefall bei diesen Tieren zur Folge hatten.

Die Endgewichte der Tiere der drei Gruppen wiesen keinen Unterschied auf. Wir wissen - wie schon weiter oben angeführt -, daß toxische Vitamin D-Dosen (vergleiche hierzu Seite 16) Gewichtsverluste usw. hervorrufen. Wir müssen also hier annehmen, daß die von uns verabreichten Vitamin D-Dosen (von 1800 I. E. bis 2400 I. E.) bei Gruppe III noch unterhalb der Toxizitätsgrenze lagen. Wir haben uns während des Versuches auch nicht für noch höhere Vitamin D-Dosen entschließen können, weil wir fürchteten die Tiere krank zu füttern. Die Ursache eines Kariesunterschiedes würde sich nämlich in solchen Fällen schwer erweisen.

Zur Bestätigung dieser Auffassung führe ich die Ergebnisse der Untersuchungen verschiedener Autoren an, um zu zeigen, daß Ratten, die unter der Toxizität des Vitamin D litten, solche pathologischen Veränderungen in den Organen aufwiesen, die sie für die Kariesuntersuchung ungeeignet machen. Hier würden nämlich die erkrankten Organe den Kariesbefall bestimmen und nicht mehr das Vitamin D. Veränderungen an Herzmuskulatur und Gefäßen konnten nach Verabreichung von 10 mal 10000 I. E. Vitamin D nicht nachgewiesen werden. Von 200 Tieren, denen diese Dosis per os verabfolgt wurde, wiesen nur 8 Ratten feinste membranar-

tige Einlagerung in der Media der Aorta auf. Intima-Schäden konnten nicht beobachtet werden ¹⁴⁾.

Die pathologischen Veränderungen nahmen nach Vitamin D-Gaben von 20000 I. E. und noch mehr bei 30000 I. E. schwere Formen an, die in der Niere und in den Gefäßen zu Geweschäden führten. Die ersten Schäden sind auch bei dieser Dosierung in der Rindensubstanz der Niere zu finden, die aber alsbald auf den Markteil übergreifen. Nach 10 tägiger Verabreichung dieser Dosis waren die Ablagerungen in der ganzen Niere festzustellen, und zwar als eine feinkörnige Einlagerung in den Kapillarwandungen, wahrscheinlich in den elastischen Fasern, anschließend in den Epithelien der Harnkanälchen und verursachen eine Erweiterung der Tubuli und der Sammelröhrchen. Es konnte ein ausgesprochener Schwund des Epithels am Ort der Einlagerung beobachtet werden. Das Ausmaß der Schädigung durch eine geringfügige Kalkeinlagerung wird dadurch gekennzeichnet, daß Ratten mit 10 mal 10000 I. E. Vitamin D-Darreichung noch 4 Wochen nach Absetzen der Vitamin D-Gaben Eiweiß im Harn ausscheiden ¹⁴⁾.

Oben sagte ich, daß hohe Vitamin D-Dosen eine Tendenz zu geringem Kariesbefall bei den Tieren der Gruppe III zur Folge hatten. Ähnlich äußerte sich MELLANBY ²⁹⁾ über die Karies beim Menschen, sie schrieb, "daß die Diät, die reich an Vitamin D und anderen verkalkenden Faktoren ist, an dem Aufhalten der Karies sogar an solchen Zähnen, deren

ursprüngliche Struktur mangelhaft ist, mithelfen kann".

Aus im Jahre 1921 vorgenommenen Diätuntersuchungen an Kindern, die sich zur chirurgischen Behandlung der Tuberkulose in einer Klinik befanden, konnte ersehen werden, daß eine zusätzliche Darreichung von Vitamin D auf die Kariesentwicklung einen hemmenden Einfluß ausübte; im Gegensatz hierzu konnte bei Vitamin D-Mangel eine Beschleunigung beobachtet werden ²⁹⁾.

Untersuchungen, die das Committee for the Investigation of Dental Disease of the Medical Research Council ²⁹⁾ durchführte, stimmen mit den oben angeführten überein. Hier-nach kann durch einen relativ hohen Gehalt an Vitamin D in der Nahrung das Vorkommen der Karies verhindert werden, wenn die Vitamin D-Verabreichung während der Zahnentwicklung erfolgt. Auch bei Darreichung in einem verhältnismäßig späten Stadium wurden erfolgreiche Wirkungen erzielt. Der Angriff und die Ausbreitung der Karies kann sogar hinaus gezögert werden, wenn das Vitamin D nach dem Durchbruch der Zähne gegeben wird.

Wir möchten darauf hinweisen, daß der Einfluß des Vitamin D auf die Karies nur indirekt sein kann und zwar tritt hier bekanntlich eine Verbesserung in der Calcium- und Phosphoresorption ein, die sich wahrscheinlich via Speichel auf die Kariesentstehung hemmend auswirkt.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Im literarischen Teil dieser Arbeit zeigte ich, ob und welche Zusammenhänge zwischen Vitamin D und Karies bestehen. Wir vertraten den Standpunkt, daß ein Einfluß von Vitamin D auf die Karies nur indirekt sein kann. Bekanntlich tritt durch physiologische Vitamin D-Dosen eine Verbesserung in der Resorption und Retention von Calcium und Phosphor ein. Es ist anzunehmen, daß hierbei sowohl der Zahn in seiner Struktur als auch der Speichel in seiner Qualität so beeinflußt werden, daß sie der Karies entgegen wirken. Die bisherigen Arbeiten beschäftigten sich nur mit dem Einfluß physiologischer Vitamin D-Dosen auf die Kariesentstehung. Aufgabe der vorliegenden Arbeit ist nun die Wirkung hoher Vitamin D-Gaben auf die Karies im Tierexperiment zu untersuchen.

84 Albinoratten, bei Versuchsbeginn 23 Tage alt, wurden in drei Gruppen eingeteilt. Alle Gruppen erhielten dasselbe Futter, eine modifizierte kariogene Kost nach SHAW ⁴⁶⁾, der einzige Unterschied im Futter der drei Gruppen bestand im Gehalt an Vitamin D. Gruppe I erhielt gar kein Vitamin D, Gruppe II physiologische Vitamin D-Dosen (12 I. E. pro 100 g Futter) und Gruppe III bis 2400 I. E. pro 100 g Futter. Nach Ablauf der vorgesehenen Versuchsdauer von 135 Tagen wurden die Tiere getötet, die Molaren unter der Prismenlupe (10-fache Vergrößerung) auf Karies untersucht. Das

Ergebnis der Kariesuntersuchung zeigte zwar einen leichten Kariesrückgang bei den Gruppen II und III im Vergleich zu Gruppe I, die Unterschiede ließen sich aber statistisch nicht sichern.

Es wurden Arbeiten angeführt, die die pathologischen Veränderungen in den Organen von Ratten nach Verabreichung toxischer Vitamin D-Dosen zeigten. Wir sind der Meinung, daß solche Tiere für Kariesuntersuchungen ungeeignet sind. Die erkrankten inneren Organe würden nämlich nicht ohne Einfluß auf die Kariesentstehung bei diesen Ratten bleiben. Daher konnten wir uns nicht entschließen noch höhere Vitamin D-Dosen zu verabreichen.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- 1) AEBI, H: Die D-Vitamine: Bedarf und Wirkungsweise. Beiheft z. Intern. Zeitschr. f. Vitaminforschung. Verlag: H. Huber, Stuttgart (1956).
- 2) BAYER: zit. n. HARNDT, E. (19)
- 3) BUNTING, R. W.: Studies on the relation of bacillus acidophilus to dental caries. J. Dent. Res. 8, 222 (1928).
- 4) BUNTING, R. W., G. NICKERSON und D. G. HARD: Further studies of bacillus acidophilus in its relation to dental caries. J. Am. Dent. Assoc. 14, (1927) und Dental Cosmos 68, 931 (1926).
- 5) CLEMENTS, F. W.: Manifestations of Nutritional Deficiency in Infants. Vitamins and Hormons. 4, 71 (1946).
- 6) COX, G. J.: A Critique of the Etiology of Dental Caries. Vitamins and Hormons. 2, 255, (1944).
- 7) COX, G. J. und W. WEAVER: Dental Caries and Vitamin D. Brit. Dent., J. 58, 405 (1935).
- 8) CREMER, H. D., W. BÜTTNER, G. DITTMANN und W. WOELKER: Ernährungsfaktoren bei Zahn- und Knochenbildung. Biochem. Z. 324, 83 (1953).
- 9) CREMER, H. D.: Experimentelle Untersuchungen zur Vitamin D-Prophylaxe der Karies. Beiheft z. Intern. Zeitschr. f. Vitaminforschung. Verlag: H. Huber, Stuttgart (1956).
- 10) EGER, W.: Epithelkörperchen und Kalziumstoffwechsel. Berliner Medizin. Organ für die gesamte praktische und theoretische Medizin. Sonderdruck 10, 30 (1959).
- 11) EULER, H. und W. KOLLATH: Der Wachstumsvorgang und die Frage des Zellersatzes in der Vitaminforschung. 200, 258 (1942/43).

- 12) FANGONI, G.: Das Vitamin D als Heilmittel und als Gift. Schweiz. Med. Wschr. 85, 1253 (1955).
- 13) FREYBERG: J. A. M. A. 119, 1165 (1942).
- 14) GEBAUER, H.: Pathologische Veränderungen an Niere, Herz und den Gefäßen nach Hypervitaminosen D₂ und D₃ bei Albinoratten. Vitamine² und Hormone. 7, 129 (1957).
- 15) GREENBERG, D. M.: Studies on Mineral Metabolism with the Aid of artificial radioactive Isotopes. J. Biol. Chem. 157, 99 (1945).
- 16) GULDAGER, A.: Hypervitaminosis D. Nytt. Nordisk Forlag Kopenhagen (1936).
- 17) HALDI, J.: Dental Caries in the Albino Rat in Relation to the Chemical Composition of the Teeth and of the diet. J. Nutrit. 57, 215 (1955).
- 18) HANSSLER, H.: Untersuchungen über die Wirkung sehr hoher Vigantolgaben bei verschiedenen Kostformen. Z. Kinderheilk. 76, 33 (1955).
- 19) HARNDT, E.: Kariesprophylaxe unter dem Gesichtspunkt der Schmelzstruktur. Beiheft z. Intern. Zeitschr. f. Vitaminforschung. Verlag: H. Huber, Stuttgart (1956).
- 20) HERRMANN, M.: Stand der Kariesforschung. Z. W. R. 60, 127 (1959).
- 21) HINGLAIS, H. und M. HINGLAIS: Carence calc. régime aliment. Masson, Édité. Paris (1941).
- 22) HOLTZ, F., F. LAUER, H. KREITMAIR und Th. MOLL: zit. n. SCHÖNHOLZER, G. (50).
- 23) KANTOROWICZ, A.: Die Kariesvorbeugung durch Hygienisierung des Schmelzbildungsalters. Beiheft z. Intern. Zeitschr. f. Vitaminforschung. Verlag: H. Huber, Stuttgart (1956).
- 24) KUSCHINSKY, G.: Tachenbuch der modernen Arzneibehandlung. Verlag: G. Thieme, Stuttgart (1958).

- 25) LANG, K.: Die Physiologie der Vitamine. Sonderabdruck aus Handbuch der Allgemeinen Pathologie. Verlag: Springer, Berlin, Göttingen und Heidelberg (1962).
- 26) LEVIN, H.: Zahnerkrankungen und deren Behandlung beider Ägyptern. Dissertation Königsberg (1921).
- 27) MacLEAN, J. H.: Bacteriologie of dental caries. Proc. roy. soc. Med. 20, Sect. Odont. 873 (1927).
- 28) McCHESNEY, E. W.: Dental Caries. Proc. Soc. exp. Biol. Med. 57, 29 (1944).
- 29) MELLANBY, M.: Der Ernährungsfaktor in der Kariesprophylaxe. Deutsche Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde. 4, 2 (1937).
- 30) MELLANBY, M. und H. MELLANBY: The Reduction in Dental Caries in 5-year-old London school children (1929-47) Brit. Med. J. II, 413 (1948).
- 31) MILLER, W. D.: Über die Caries der Zähne. Correspondenzblatt f. Zahnärzte. 13, 89 (1884).
- 32) MORGAN, A. F., N. SHIMOTORI und J. B. HENDRICKS: Progress of Hypervitaminoses D₂ and D₃ and Recovery in Rats, as affected by Dietary Calcium and Phosphorus and Vitamin A. J. biol. chem. 134, 761 (1940).
- 33) NEUWEILER, W.: Vitamin D-Prophylaxe in der Schwangerschaft. Beiheft z. Intern. Zeitschr. f. Vitaminforschung. Verlag: H. Huber, Stuttgart (1956).
- 34) NICOLAYSEN, R.: Studies upon the Mode of Action of Vitamin D, I. Biochem. J. (London) 30, 1329-1337 (1936).
- 35) NICOLAYSEN, R.: Studies upon the Mode of Action of Vitamin D, II, III, IV, V. Biochem. J. (London) 31, 107, 122, 323, 1086 (1937).

- 36) NICOLAYSEN, R. und N. EEG-LARSEN: The Biochemistry and Physiology of Vitamin D. Vitamins and Hormons. 11, 29 (1953).
- 37) ORLAND, F. J., J. R. BLAYNEY, R. W. HARRISON, J. E. REYNIERS, Ph. C. TREXLER, M. WAGNER, H. A. GORDON and T. D. LUCKEY: Use of the gernfree animal technic in the Study of experimental caries. J. Dent. Res. 33, 147 (1954).
- 38) PORT-EULER: Lehrbuch der Zahnheilkunde. Bergmann-Verlag, München (1951).
- 39) RIETHE, P.: Überzähliger Molar bei einer weißen Ratte. Österreichische Zeitschrift für Stomatologie. 53, 353 (1956).
- 40) ROSEBURY, T., M. KARSHAN and G. FOLEY: The experimental production typical dental caries in animals and its value for the study of decay of teeth in man. J. Dent. Res. 13, 134 (1933).
- 41) ROZEIK, F. M.: Xerostomie und Kariesgenese unter Berücksichtigung tierexperimenteller Untersuchungen. Habilitationsschrift, Mainz (1958).
- 42) ROZEIK, F. M.: Persönliche Mitteilung.
- 43) ROZEIK, F. M. und M. HERRMANN: Über den Einfluß der Speicheldrüse auf den Mineralstoffwechsel. D. Z. Z. 14, 1055 (1959).
- 44) RUZIGZKA, O.: Klinische Untersuchungen bei Vitamin D-Überdosierung. 9, 4 (1953/54).
- 45) SCOTT, M., J. GLOVER and R. A. MORTON: Conversion of Cholesterol to Provitamin D₃ in vivo. Nature 163, 530 (1949).
- 46) SHAW, J. H.: Caries lesions in cotton rats molares. The extraction of the antagonistic molares. J. Dent. Res. 26, 47 (1947).
- 47) SHAW, J. H., B. S. SCHWEIGERT, J. M. McINTIRE, C. A. ELVEHJEM and H. PHILIPPS: Dental caries in the cotton rat. J. Nutrit. 28, 333 (1944).

- 48) STEPP, W., J. KÜHNAU und H. SCHRÖDER: Die Vitamine und ihre klinische Anwendung II, 668 ff. Verlag: Ferdinand Enke, Stuttgart (1957).
- 49) SCHETTLER, G. und K. L. MESSERSCHMIDT: Die endogene Kreatin-Clearance beim Vitamin D₂-vergifteten Hund. Z. ges. exp. Med. 116, 310 (1950).
- 50) SCHÖNHOLZER, G.: Toxikologie der D-Vitamine. Beiheft z. Intern. Zeitschr. f. Vitaminforschung. Verlag: H. Huber, Stuttgart (1956).
- 51) WARKANY, J. and H. E. MARBON: Estimation of Vitamin D in Blood Serum. Am. J. Diseases of Children. 60, 606 (1940).
- 52) WEBER: zit. n. RIETHE, P. (39).
- 53) ZABEL, U.: Die Entwicklung des Rattenzahnes bei normaler und kariogener Kost. Med. Inaug. Diss., Mainz (1952).
- 54) ZETTERSTRÖM, R. and M. LJUNGREN: The Activation of Alkaline Phosphatase from Different Organs by Phosphorylated Vitamin D₂. Acta Chem. Scand. 5, 283 (1951).

L e b e n s l a u f

Ich, Reza Hekmat-Nejad, wurde am 10. Esfand des Sonnenjahres 1306 (1. März 1927) als Sohn des Kasem Madjnuni und seiner Ehefrau Zahra geb. Parsayan, in Isfahan/Iran geboren. Von 1314 bis 1320 besuchte ich die Volksschule und von 1320 bis 1325 die Oberrealschule in Isfahan und erlangte mein 1. Reifezeugnis. 1330 legte ich die externe (naturwissenschaftliche) Reifeprüfung der Oberrealschule in Isfahan ab. In der Zwischenzeit leistete ich auf der Militärakademie in Teheran meinen Militärdienst ab, danach widmete ich mich künstlerischen Aufgaben. Nachdem ich nach Deutschland gekommen war, nahm ich zunächst mein Studium an der Universität Heidelberg auf. Im Sommersemester 1957 setzte ich mein Studium an der Universität Mainz fort, wo ich am 18. August 1958 die zahnärztliche, am 29. Juli 1959 die ärztliche Vorprüfung und am 31. August 1962 das zahnärztliche Staatsexamen bestand.

Es ist mir ein besonderes Anliegen meinem verehrten Lehrer,
Herrn Professor Dr. Dr. M a r t i n H e r r m a n n für
die freundliche Anregung des Themas und für die Übernahme
des Correferates zu dieser Dissertation herzlich zu danken.

Herrn Privatdozent Oberarzt Dr. F a u z i R o z e i k
danke ich besonders für zahlreiche Ratschläge, Hinweise,
Korrekturen und die Beurteilung der Arbeit.

Meiner lieben Mutter und meinem Bruder

Dr. Hossein Hekmat-Nejad

in Dankbarkeit

gewidmet

